Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Kommiss. Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg

Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes in der Rectusmuskulatur durch Operationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HANS-ADOLF KREIS
Arzt aus Birkenfeld/Nahe

1962

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

(Kommiss.Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes in der Rectusmuskulatur durch Operationen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von
Hans-Adolf Kreis
Arzt aus Birkenfeld/Nahe

1962

Dekan:	Prof. Dr. H. Bredt
Referent:	Prof. Dr. V. Friedberg
Korreferent:	Prof. Dr. K. Thomsen

Fotodruck: Mikrokopie G. m. b. H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Problemstellung	3
Kurzer historischer Überblick	5
Physiologie des Hydromineralstoffwechsels	8
1. Wasserstoffwechsel	8
2. Natriumstoffwechsel	17
3. Kaliumstoffwechsel	21
4. Regulationsmechanismen	25
Die Stellung der Zelle im Hydromineralstoffwechsel	31
Die Wirkung der Operation auf den Hydromineralstoffwechsel	41
Kritische Bemerkungen zur Methodik	50
Material und Methodik	55
Untersuchungsergebnisse	62
1. Rectusmuskulatur	62
2. Erythrozyten	84
Diskussion	99
Zusammenfassung	106
Literaturverzeichnis	108

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0078

Einleitung und Problemstellung

Die neueren Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels während und nach chirurgischen Eingriffen zählen zu den wesentlichsten Voraussetzungen für die eindrucksvollen Erfolge der modernen Chirurgie (Moore). So blieb es der Grundlagenforschung der letzten zwanzig Jahre vorbehalten, Kausalzusammenhänge zwischen postoperativen Krankheitsbildern und Störungen der Wundheilung mit Salz-Flüssigkeitsanomalien aufzudecken und damit erst ein wirksames therapeutisches Vorgehen zu ermöglichen.

Trotz intensivster Forschungsarbeit am Problem der postoperativen Stoffwechselstörungen sind noch eine Anzahl Fragen offen geblieben. Dazu gehören auch die nach Ursache, Ausmaß und Wirkung der an der Zellmembran sich abspielenden Veränderungen, die infolge des operativen Stress auftreten. Daß die Lösung dieses Teilproblems bisher unbefriedigend geblieben ist, hat seinen Grund vor allem in der Unmöglichkeit die Elektrolytveränderungen einer einzelnen Gewebszelle zu beobachten; man ist daher, um einen Einblick in das intrazelluläre Geschehen zu erhalten, auf indirekte Methoden angewiesen. Als solche stehen zwei auf ganz unterschiedlichen Grundlagen beruhende Verfahren zur Verfügung: die Bilanzstudie und die Analyse von Muskelgeweben.

Muskelbioptische Analysen sind erst in letzter Zeit am Menschen durchgeführt worden und es liegen nur ganz wenige auf dieser Methode beruhende Arbeiten über transzelluläre Wasser- und Ionenverschiebungen unter einer Operation vor (13,119). Da diese Untersuchungen zudem widersprechende Ergebnisse zeigen, haben wir uns deshalb mit vorliegender Arbeit zur Aufgabe gestellt, erneut der Frage nachzugehen, ob und welche Elektrolytverschiebungen zwischen intra- und extrazellulärem Flüssig-

keitsraum während einer Operation erfolgen. Es handelt sich hierbei um die Lösung einer Teilaufgabe in dem von FRIEDBERG und Mitarb. schon vielfach behandelten Fragenkomplex der postoperativen Veränderungen im Hydromineralhaushalt.

Kurzer historischer Überblick

Die wachsende Bedeutung des Wasser- und Mineralhaushaltes für die Krankheitslehre und ihre Auswirkungen auf die Therapie kann, neben der Erschließung des Gebietes der inneren Sekretion, als eine weitere Bestätigung und Rechtfertigung der uralten, auf Hippokrates (460 - 375 v.Chr.) zurückgehenden "Humoralpathologie" gelten. In ihrem bezeichnenden Lehrsatz heißt es:..."Von den Säften hängen die Konstitution des Körpers, Krankheit und Gesundheit ab. Am gesundesten ist der Mensch dann, wenn ihre wechselseitige Mischung, Wirkung und Menge ausgewogen, und wenn sie am innigsten verbunden sind, krank aber, wenn ein Teil in zu großer oder zu geringer Menge vorhanden ist oder sich im Körper abgesondert hat und nicht mit den anderen Säften vermengt ist". (7)

Was hier noch weitgehend Spekulation war, das erfuhr mehr als zwei Jahrtausende später erstmals eine naturwissenschaftlich-exakte Begründung und Erweiterung in der "Molekularpathologie" HEINRICH SCHADES. SCHADE (92) untersuchte am Anfang unseres Jahrhunderts bei einer Vielzahl verschiedener Krankheiten die Veränderungen der Kolloide, Moleküle und Ionen mit den Methoden der physikalischen Chemie und leitete daraus seine Lehre von der Isoionie, Isotonie und Isothermie der Säfte ab. Diese Lehre stimmte gut zu der älteren Auffassung des französischen Physiologen CLAUDE BERNARD, der 1867 das bis heute so fruchtbare Konzept des "Milieu intérieur" eingeführt und seine Integrität als Voraussetzung aller Lebensvorgänge hingestellt hatte.

Die erste veröffentlichte Beobachtung eines Salz-Wasser-Mangels bei einem Cholerafall erschien 1832 im Lancet (3). Der Autor THOMAS LATTA, ein schottischer Arzt, schildert darin die dramatische Rettung einer alten Frau mit Hilfe von intravenösen Kochsalzinfusionen. Ein anderer Engländer, O'SHAUGNESSY, führte im gleichen Jahr Analysen des Salz- und Wasserverlustes

bei der Cholera durch. Aus dem deutschen Sprachraum stammt der erste Beitrag von CARL SCHMIDT, einem Schüler LIEBIGS. SCHMIDT, der in Dorpat physiologische Chemie lehrte, brachte 1850 eine chemische Analyse des Serums, die mit der heute gültigen durchaus übereinstimmt. Er berichtete ebenfalls auch schon über Kaliumverluste infolge Diarrhoe bei Cholera (93). Im Jahre 1873 machte der Basler Physiologe GUSTAV von BUNGE als erster auf den Antagonismus zwischen Kalium und Natrium in bezug auf ihre Ausscheidung im Harn aufmerksam (4). Die Bedeutung dieser Tatsache wurde erst in jüngster Zeit wiedererkannt; im angelsächsischen Schrifttum findet man noch die Bezeichnung "Bunge-effect" für dies Phänomen, das BUNGE übrigens im Selbstversuch demonstrierte. Der Pädiater TOBLER führte bereits 1915 Kaliumanalysen der Muskulatur durch, wobei erniedrigte Werte bei an Dysenterie verstorbenen Kindern fand (111). Ebenfalls im Jahre 1913 wies TROUT darauf hin, daß Patienten, die einen chirurgischen Eingriff durchgemacht hatten, weniger Natrium ausschieden (112). Schon 1905 hatte PRINGLE beobachtet, daß nach Operationen regelmäßig eine Oligurie aufgetreten war (85).

Auch die Untersuchungen der Nebennierenfunktion brachten wichtige Beiträge zur Erforschung des Elektrolytstoffwechsels, so die klassischen Versuche HARROPS, die zeigten, daß nach Adrenalektomie eine Kaliumretention im Gegensatz zu starker Natriumausscheidung eintrat. Mit den Arbeiten von DARROW und YANNET, HASTINGS und EICHBERGER, GAMBLE u.a. in der Mitte der vierziger Jahre tritt die Erforschung des Elektrolytstoffwechsels in ihr entscheidendes Stadium. Durch das Postulat einer Unterteilung des Organismus in ein extrazelluläres und intrazelluläres Milieu wurde die Entwicklung des Wasser- und Salzstoffwechsels entscheidend gefördert. DARROW wies auf die enge Beziehung zwischen dem extrazellulären und intrazellulären Flüssigkeitsraum und die Tatsache hin, daß Änderungen in der Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit nicht ohne Rückwirkung auf die des Intrazellulärraums bleiben.

In den für das Forschungsgebiet des Wasser- und Elektrolythaushaltes so fruchtbaren letzten dreißig Jahren ist die Zahl der Arbeiten über diesen Gegenstand gewaltig angewachsen. Drei wesentliche Fakten vor allem haben die Entwicklung in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten derart beschleunigt: Erstens die Anwendung radioaktiver Isotope, zweitens die zunehmende Kenntnis endokriner Einflüsse auf den Wasser-Salzstoffwechsel und drittens die Entwicklung der Flammenphotometrie. Diese letzte Errungenschaft hat, mag sie auch trivial erscheinen, erst eine Forschung auf breiter Basis ermöglicht. Mit ihrer Hilfe wurde es möglich, die wissenschaftlichen Erkenntnisse auch in kleineren Kliniken nutzbar zu machen.

Physiologie des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels

1. Wasserhaushalt

Unter den anorganischen Baustoffen des menschlichen Organismus steht das Wasser der Menge seines Vorkommens wie auch der Bedeutung nach weitaus an erster Stelle. Es beteiligt sich jedoch nicht als freies Wasser an der Bildung der Körperflüssigkeiten. Diese stellen vielmehr Lösungen verschiedenster organischer und anorganischer Substanzen dar, wobei das Lösungsmittel Wasser unter physiologischen Bedingungen in der lebenden Substanz nicht von den in ihm gelösten Stoffen zu trennen ist (65). In besonderem Maße gilt dies auch für die enge Kopplung der Eletrolyte mit dem Wasserhaushalt, so daß eine gesonderte Betrachtung beider Faktoren nur aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit erlaubt sein kann.

Der Anteil des Wassers am Körpergewicht eines erwachsenen Mannes beträgt 50 - 75 %. Bei Frauen rechnet man mit einem Wassergehalt zwischen 45 und 65 %, bei Kindern macht er 70 - 85 % des Körpergewichtes aus (n. Schütte). Der Fettgehalt des Körpers ist insoweit von Bedeutung für den Wasserhaushalt und die Toleranz gegenüber Störungen der Wasserbilanz, als ein umgekehrt proportionales Verhältnis zum Wassergehalt besteht nach der von MOORE (77) ausgesprochenen Regel: "je mehr Fett, umso weniger Wasser". Diese Erkenntnis, die auf Untersuchungen von BEHNKE und PACE (1940) zurückgeht, ist von größter Tragweite für die therapeutische Praxis (5, 11). BEHNKE stellte dem Körperfett die "lean-tissue mass", die fettfreie Gewebsmasse gegenüber, unter der hauptsächlich die quergestreifte Muskulatur und das viszerale Parenchym zu verstehen ist. In ihrer Zusammensetzung ist die magere Körpermasse relativ konstant und besteht zu etwa 73 % aus Wasser, zu 20 % aus Eiweiß und Salzen und zu ca. 7 % aus strukturellem Fett. Da bei dieser Unterteilung der Körperbestandteile sich nur das Fett unabhängig von den anderen verändert, muß der Körperbau für den relativen Gehalt an Wasser und Fett die größte Be-

deutung haben. Aus diesen Tatsachen geht für die Praxis hervor, daß beispielsweise ein Verlust von 3 l Flüssigkeit für einen mageren, muskulösen Patienten mit größerem Prozentgehalt an fettfreiem Gewebe und etwa 45 l Körperwasser weniger gefährlich wäre, als für einen adipösen Patienten mit gleichem Gewicht, jedoch größerem Fettgehalt und entsprechend geringerer fettfreier Körpermasse mit nur 35 l Wasser. Die Abb. 1 läßt demgemäß die kleinere Toleranz der Frau gegenüber Wasserverlusten erkennen.

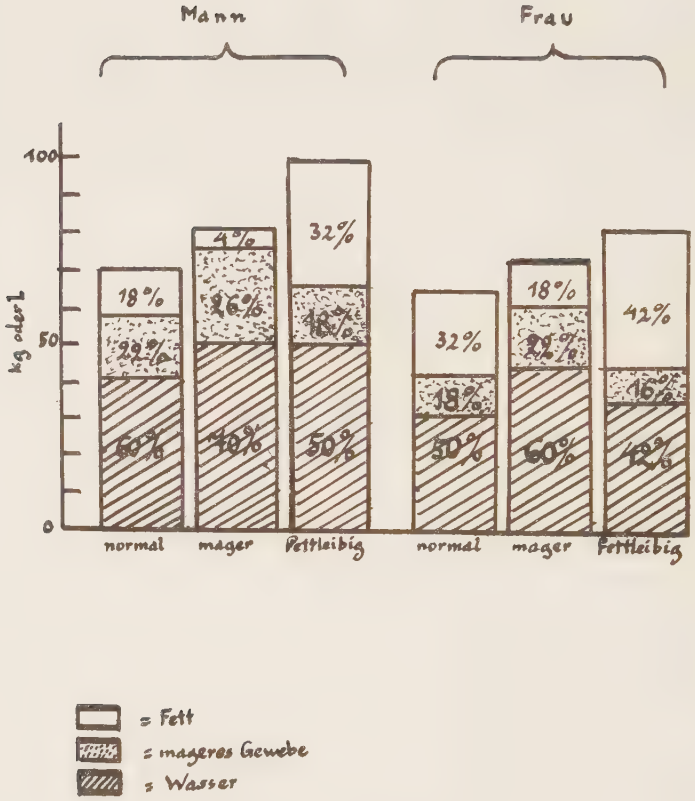

Abb. 1

Die Körperzusammensetzung nach verschiedenen Konstitutionstypen bei der Frau und beim Manne.

(nach Moore)

Die Wasseraufnahme erfolgt sowohl durch flüssige als auch durch feste Nahrungsmittel. Sie beläuft sich auf insgesamt etwa 2500 ml pro Tag. Die tägliche Trinkmenge wird wahrscheinlich durch das Durstgefühl auf den Wasserbedarf des Organismus abgestimmt. Durst stellt sich außer bei unzureichender Wasserzufuhr auch noch bei Kochsalzgaben durch Erhöhung der osmotischen Konzentration ein. Es hat den Anschein, daß die afferente Signalisation beim Durstgefühl sowohl vom Dehydratationsgrad des extrazellulären als auch des intrazellulären Flüssigkeitraumes gesteuert wird (71b, 95b). Möglicherweise werden die Impulse zur Erzeugung des Durstgefühls über den Osmorezeptormechanismus vermittelt.

Ein beständiges Wassereservoir stellt das aus dem intermediären Stoffwechsel stammende Oxydationswasser dar, dessen tägliche Menge auf etwa 1/2 ml/ 100 Calorien, insgesamt 300 bis 400 ml veranschlagt wird. Den größten Anteil liefert dabei die Verbrennung von Fett mit über 100 ml Wasser pro 100 g oxydiertes Fett. Danach folgen die Kohlenhydrate mit über 60 ml und Eiweiß mit 40 ml pro 100 g oxydierter Substanz.

Der Bedarf an Flüssigkeit wird überwiegend durch die Erfordernisse der Thermo- und Osmoregulation bestimmt. Zur Vermeidung einer Überhitzung des Organismus können bei anstrengender Arbeit und im Fieber bis zu 3 - 4 Liter Körperwasser als Schweiß verloren gehen. Demgegenüber sind die Anforderungen der Osmoregulation an den Organismus bedeutend geringer, können doch bei normaler Konzentrationsfähigkeit der Niere selbst extreme Kochsalzmengen in 1 bis 2 Liter Harn eliminiert werden (94b).

Die Wasserabgabe findet durch die Nieren mit dem Harn, durch den Respirationstrakt, die Haut und den Stuhl statt. Die durch Perspiratio insensibilis abgegebene Wassermenge, die täglich ca. 500 ml/m^2 Körperoberfläche beträgt (= 800 bis 1200 ml tgl.), ist von der Luftfeuchtigkeit abhängig. Ein Elektrolytverlust erfolgt hierbei nicht.

Die Wasserabgabe durch die Lungen ist der Ventilation direkt proportional und beträgt 200 bis 400 ml pro Tag.

Der Schweiß ist eine hypotone Lösung mit einer Konzentration von Natrium- und Chloridionen zwischen 40 und 60 mval/l. Schwitzen führt also zu einem relativ größeren Verlust an Wasser mit der Tendenz zur Kochsalzanreicherung im Körper. Normalerweise sind die mit dem Schweiß ausgeschiedenen Kaliummengen minimal, können aber bei Schwerkranken, die längere Zeit stark geschwitzt haben, von Bedeutung werden. Die Schweißproduktion steht unter dem Einfluß der NNR-Hormone. Dabei reagieren die Tubuli der Schweißdrüsen ähnlich wie die der Niere.

Die Wasserabgabe mit dem Stuhl ist unter normalen Verhältnissen gering und mit etwa 200 ml täglich zu veranschlagen; bei Diarrhoe ist sie wesentlich erhöht, bei Dehydratation entsprechend erniedrigt.

Das gesamte Körperwasser wird heute allgemein in zwei große Flüssigkeitsräume (Compartimente) unterteilt, den extrazellulären (EZF) und den intrazellulären (IZF) Flüssigkeitsraum. Außerdem unterscheidet Moore noch einen sogenannten transzellulären Raum. ROBINSON und Mc. CANCE (90a) verglichen die EZF mit dem Dispersionsmittel, die IZF mit der dispersen Phase einer Emulsion, eine Analogie, welche die Funktion der EZF als eines Transportmittels, das die Gewebe durchströmt und die Körperzellen zu einem funktionellen Kontinuum verbindet, betont. Sie wird so zur "Grundlage und gemeinsamen Faktor des gesamten örtlichen Stoffwechsels" (CLAUDE BERNARD)

Der <u>extrazelluläre Flüssigkeitsraum</u>, das "Milieu intérieur" CLAUDE BERNARD'S, stellt die wässrige Umwelt der Zelle dar, in dem diese als in einer Umgebung von virtueller Konstanz zu existieren und ihre Funktionen zu erfüllen imstande ist. Eine solche Ordnung erst ermöglicht es einem Organismus, z.B. das Gewebe eines anderen Organismus zu verdauen oder sauren Urin

zu bilden, ohne daß seine eigenen Zellen dadurch zerstört werden. Die Stabilität des EZF stellt die erste Bedingung einer freien und unabhängigen Existenz des Körpers dar.

SCHADE und Mitarb. begründeten die Unterteilung des EZF in intra- und extravasalen oder interstitiellen Räume, die durch die Kapillarwandmembran voneinander getrennt sind (92).
EDELMANN und LEIBMAN (1959) führten jüngst eine weitere Differenzierung des EZF in Plasmaflüssigkeit, in interstitielle und Lymphflüssigkeit, in Flüssigkeit im kollagenen Bindegewebe und Knochen sowie in transzelluläres Wasser durch (35).

Die interstitielle Flüssigkeit als Ultrafiltrat des Serums enthält praktisch die gleiche Elektrolytzusammensetzung wie jenes. Eine geringfügige Differenz erklärt sich durch das Donann'sche Gesetz. Das Gibbs-Donann'sche Gleichgewicht ist dadurch gegeben, daß beide Systeme durch eine für Plasmaproteine nicht oder kaum, für Elektrolyte hingegen durchlässige Membran getrennt sind. Als Folge der ungleichmäßigen Proteinverteilung resultiert eine unterschiedliche Elektrolytverteilung in beiden Räumen.

Die Flüssigkeits- und Ionenverschiebungen zwischen Plasma und interstitiellem Raum durch die Kapillarwandmembran hindurch sind durch die einfachen Vorgänge der Diffusion und Filtration zu erklären. Wie zwischen EZF und IZF, so besteht auch zwischen der intravasalen und extravasalen Abteilung der EZF kein statischer Zustand, sondern ein dynamisches Gleichgewicht mit dauernder Erneuerung des Bestandes. Die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes der extrazellulären Gewebsräume hängt nach STARLING (105) von der arteriellen Homöostatik ab.

Die Starling'sche Theorie besagt, daß der Austausch von Wasser, Elektrolyten und anderen Substanzen zwischen Plasma und interstitiellem Raum durch deren hydrostatischen und kolloid-osmo-

tischen Druck kontrolliert werden. Da der Blutdruck in den Arteriolen etwa 430 mm Wasser beträgt, der onkotische Druck des Plasmas auch in diesem Gefäßabschnitt konstant bei 300 mm Wasser liegt, so werden infolge des den onkotischen Druck überwiegenden Filtrationsdruckes Plasmaflüssigkeit, Elektrolyte und Nichtelektrolyte in das Interstitium abgepreßt. Am venösen Ende der Kapillare fällt der hydrostatische Druck unter 300 mm Wasser bis auf 160 mm Wasser ab, wodurch der onkotische Druck wieder zur Entfaltung kommt und die filtrierte Flüssigkeit in das Gefäß zurückgenommen wird.

Dieser Theorie steht die Auffassung gegenüber, wonach in den extraarteriellen Kreislauf eingeschaltete Volumenrezeptoren für die Regulation des Wasser- und Elektrolytaustausches zwischen den beiden extrazellulären Phasen verantwortlich sein sollen (44).

Auf die Bedeutung dieser und anderer homöostatischer Mechanismen für die Wiederherstellung des Plasmavolumens nach akuten Blutverlusten oder unphysiologischen Flüssigkeitsverschiebungen im Organismus unter einem chirurgischen Trauma soll weiter unten noch ausführlicher eingegangen werden. An dieser Stelle mag ein Hinweis auf die Osmorezeptoren VERNEYS genügen. Als ein weiterer Reglermechanismus spielt das Lymphsystem eine wichtige Rolle, da es beim Rücktransport der interstitiellen Flüssigkeit ins Plasma als Hilfskanal dient.

Während das Wasser in Interstitium und Lymphe schnell an den Regulationsvorgängen des Wasserhaushaltes teilnimmt, reagiert der im kollagenen Bindegewebe, Knorpel und Knochen liegende Anteil der EZF nur träge.

Nach EDELMANN und LEIBMAN macht das Plasmawasser 7,5 % des Körperwassers oder 4,5 % des Körpergewichtes, das gesamte interstitielle Wasser 35 % aus. Der Hauptanteil, also 55 % bzw. 32,5 %, entfällt auf das intrazelluläre Wasser (35).

Die intrazelluläre Flüssigkeit

beträgt etwa 50 % des Körpergewichtes, wenn man die Chloridmethode zur Berechnung des EZR anwendet, 55 - 60 % unter Zugrundelegung des Inulinraumes. Ihr Volumen wird indirekt aus der Differenz: gesamtes Körperwasser minus extrazelluläres Wasser ermittelt, beinhaltet also die Fehlerquellen jener Methoden. So werden denn auch in der Literatur Werte zwischen 40 und 60 % angegeben. Allgemein hat man sich für praktische Zwecke auf folgende Größen geeinigt:

Gesamtes Körperwasser:	60 %	des	Körpergewichtes
Intrazell. Wasser :	40 %	"	"
Extrazell. Wasser :	20 %	"	"

Aufgrund der Eigenschaften der den intra - vom extrazellulären Raum trennenden Zellmembran, die eine unbehinderte Diffusion von Wasser zuläßt, befinden sich IZR und EZR im osmotischen Gleichgewicht. Der osmotische Druck beträgt beiderseits der Zellmembran etwa 310 mOsm / l H_2O. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß 95 % der osmotisch aktiven Komponenten der EZR und IZR auf Elektrolyte entfallen, wobei im EZR dem Natrium, im IZR dem Kalium der Hauptanteil an der Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes zufällt.

Wie die Abb. 2 zeigt, ist das Ionogramm der EZF von dem der IZF völlig verschieden. Während in der EZF bei den Kationen das Na, bei den Anionen das Chlorid bei weitem überwiegt, machen in der IZF auf der Kationenseite das Kalium, neben Calcium und Magnesium, auf der Anionenseite die Phosphate den Hauptanteil aus. Man hat Natrium und Chlorid deswegen als Säftesalz, Kalium und die Phosphate andererseits als Gewebesalz bezeichnet. Daß sich dieser grundlegende Unterschied zwischen zellulärem und extrazellulärem Medium bezüglich der chemischen Anatomie von den einfachsten marinen Einzellern bis zu den menschlichen Zellen findet, weist auf die allgemein-biologische Bedeutung dieses Konzentrationsgradienten hin.

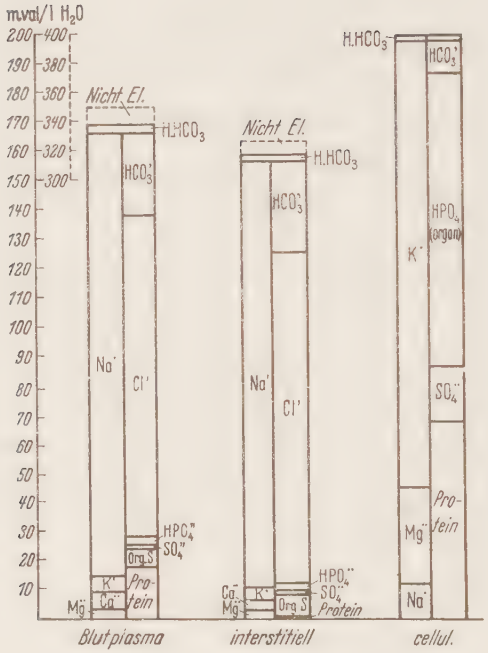

Abb. 2
Ionogramme der Flüssigkeits-
kompartimente des Körpers
(Nach Gamble)

Bei Berechnung der intrazellulären Osmolarität aus den bekannten Kationenkonzentrationen ergibt sich ein um etwa 40 % höherer Wert als für die extrazelluläre Osmolarität. Diese scheinbare Verletzung des osmotischen Gleichgewichtes erklärt sich mit dem großen Anteil des IZF an zwei- und dreiwertigen Ionen. Außerdem wird angenommen, daß ein Teil der intrazellulären Kationen in nicht dissoziierter Form vorliegt. Gegenüber der Ansicht einer Isoionie zwischen IZF und EZF haben neuerdings ROBINSON und OPIE eine Hyperosmolarität der Zelle postuliert (90b, 80).

Heute werden allgemein isoosmotische Verhältnisse zwischen EZF und IZF angenommen (95a). Ihre Aufrechterhaltung sind das Resultat eines komplizierten Zusammenwirkens von osmotischen Einflüssen, Diffusion und aktivem Ionentransport bzw. -austausch durch die Zellmembran. Mit der Erhaltung der osmotischen Konstanz der Flüssigkeitsräume ist die der Volumenkonstanz eng verknüpft. Da die gesamte osmolare Konzentration der EZF zu über 90 % auf dem Na-Ion beruht, kommt diesem dabei eine dominierende Rolle zu. Erhebliche Änderungen der Natriumkonzentration müssen daher neben den osmotischen Verhältnissen und der Reaktion der Körperflüssigkeiten auch den Wassergehalt der einzelnen Compartimente beeinflussen. Nach GAMBLE (43) muß je nach Retention oder Verlust von Na eine Retention oder Verlust von entsprechenden Wassermengen erfolgen.

2. Natriumstoffwechsel

Der Tagesbedarf des Menschen an Na, von den verschiedenen Autoren mit 0,8 bis 4,0 g angegeben (94a, 75, 15), wird reichlich durch die tägliche Nahrungsaufnahme gedeckt, die ja in ihrer Zusammensetzung weniger vom Bedarf her als vielmehr durch Eß- und Kochgewohnheiten bestimmt wird, wodurch sich auch die große Schwankungsbreite der Angaben erklärt.

Das in den Verdauungstrakt gelangende Natrium-Ion wird fast vollständig rückresorbiert. Von den täglich in den Sekreten des Magendarmkanals enthaltenen 1000 mval Na verlassen weniger als 10 mval mit dem Stuhl den Körper (15). Bei Diarrhoen können jedoch durch die nicht rückresorbierten großen Wassermengen erhebliche Beträge an Na mitgerissen werden. Normalerweise ist die Na-Resorption im distalen Teil des Verdauungstraktes größer als in den proximalen Abschnitten (117). Der Gesamtbestand des Natriums im Körper wird mit 65 - 90 g veranschlagt. Er verteilt sich auf die Flüssigkeitsräume und die Knochensubstanz folgendermaßen (121):

	% gesamt	g	mval	austauschbar	verfügbar
EZF	44	39,6	1721	alles	
IZF	9	8,1	352	alles	74 % Gesamt-Na = 66 g
Knochen	47	42,3	1839	45 % = 19 g =827 mval	= 2900 mval

Die Konzentration des Natriums im Plasma beträgt etwa 142 mval/l, entsprechend 11,2 % des gesamten und 15,9 % des austauschbaren Körpernatriums. Mehr als die Hälfte des für den Stoffwechsel schnell verfügbaren Natriums befindet sich in der EZF. Hier ist das Verhältnis des Natriums zu den anderen Kationen Kalium, Calzium und Magnesium 12 : 1. Damit stellt das Na-Ion das beherrschende Kation der EZF dar.

Aus der Tatsache, daß das Natrium-Ion etwa 90 % der Gesamtbasen und annähernd die Hälfte der gesamten extrazellulären osmotisch aktiven Komponenten repräsentiert, geht seine Bedeutung für die Regulation des osmotischen Druckes und des Säure-Basengleichgewichtes hervor. Dagegen ist der intrazelluläre Natriumgehalt mit einer Konzentration von 4,2 mval/l Zellflüssigkeit bzw. 1,4

mval/kg Körpergewicht sehr gering.

Das Knochengewebe stellt mit einem Natriumbestand von fast 47 % des Gesamtkörpernatriums ein bedeutendes Na-Depot dar. Davon sind allerdings nur etwa 14 % am aktiven Geschehen des Hydromineralhaushaltes beteiligt. Anhand von Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß durch Hyponatriämie 6 - 13 % des Na im Knochen mobilisiert werden. Nach BLAND ist es unwahrscheinlich, daß das in der calzifizierten Knochenmatrix deponierte Na anders als durch eine rasche Zerstörung des Knochens für den aktiven Elektrolytstoffwechsel verfügbar wird. Andererseits hat man das Skelett als großes Na-retinierendes Reservoir zur Erklärung des nach Traumen auftretenden sog. Natrium - Paradoxon (d.h. Verminderung der Na-Konzentration im Plasma trotz herabgesetzter renaler Na-Abgabe) herangezogen (77,87). Wegen der sehr unterschiedlichen Schnelligkeit der Stoffwechselvorgänge im Knochen einerseits und in den Flüssigkeitsräumen und Geweben andererseits blieb dieser Erklärungsversuch jedoch unbefriedigend (125).

Resorption, Verteilung und Ausscheidung laufen beim Natrium schneller ab als beim K, wohl infolge des hauptsächlichen Vorkommens des Na in der EZF. So wird Na nach 1/2 Std. zu 58 %, K dagegen nur zu 17 % resorbiert. Die mittlere Verweildauer des Na im Körper beträgt 24 - 48 Std., wogegen innerhalb 24 Std. nur 6 - 7 % des zugeführten Kaliums ausgeschieden werden.

Bei Einschränkung oder völligem Entzug von Natrium in der Nahrung geht die Ausscheidung dieses Ions in 2 - 3 Tagen bis auf unbedeutende Beträge zurück. Eine abrupte Unterbrechung der Na-Zufuhr ist nicht von einem ebenso abrupten Einsetzen von Mangelerscheinungen begleitet (15). Vielmehr stellen sich erst nach einem Verlust von 25 % des gesamten Körpernatriums deutliche Symptome eines Na-Mangels ein. Es kann zu Hypotension und Kreislaufversagen kommen. In der Mangelsituation erhöht die NNR die Bildung von Na-retinierenden Steroiden, wodurch

der noch vorhandene Natriumbestand konserviert wird. Umgekehrt löst eine plötzliche Vermehrung des Na-Angebotes in der NNR eine verringerte Bildung von natriumzurückhaltenden Steroiden aus, die Na-Ausscheidung steigt in wenigen Tagen an und die Natriumhomeostase ist wiederhergestellt. Diese prompte Anpassung an stark schwankende Na-Zufuhr gelingt jedoch dem kranken Patienten, insbesondere in Stress-Situationen, nicht immer und er kann hier während der Phase der Anpassung größere und gefährliche Natriummengen zurückhalten.

Nach SMITH (102) erfolgt die kurzfristige Regulation des Plasmanatriumspiegels durch Verschiebung von Na zwischen extra- und intrazellulärem Raum. Die langfristige Regulation hingegen wird von der Niere übernommen, die überhaupt in erster Linie die Konstanz des Natriumbestandes im Körper gewährleistet. Im Gegensatz zum Magendarmkanal und den Schweißdrüsen besitzt die Niere die Fähigkeit, die Na-Ausscheidung der Einfuhr anzupassen.

Unter normalen Verhältnissen werden 95 - 99 % des ultrafiltrierten Natriums rückresorbiert, wobei der proximale Teil des Tubulusabschnittes mit 80 - 85 % die Hauptarbeit leistet, während im distalen Tubulusabschnitt nur 15 % des glomerulär filtrierten Natriums reabsorbiert wird (82). Die Resorption im Proximaltubulus erfolgt isoosmotisch und ohne Veränderung des pH, weil Chlorid und Wasser vom Natrium mitgerissen werden. Dieser Vorgang ist obligat und passiver Natur (82). Die Rücknahme des Natriums im distalen Tubulusabschnitt geschieht vor allem durch Kationenaustausch gegen Wasserstoff- und Kaliumionen. Neben dieser passiven Natriumrückresorption im Distaltubulus soll sich in diesem Abschnitt noch eine fakultative, aktive vollziehen, die unter dem Einfluß des Aldosterons stehen soll. Dem Aldosteroneinfluß sollen jedoch nur etwa 2 % der täglich filtrierten Na-Menge unterliegen (96).

3. Kaliumstoffwechsel

Man rechnet mit einer durchschnittlichen täglichen Kaliumaufnahme von 2 - 4 g in Mitteleuropa (71a, 83). Der Gesamtkaliumgehalt des Organismus beträgt nach BLAND beim Mann 3200 mval und bei der Frau 2300 mval. Dieser erhebliche Mehrgehalt an K im männlichen Körper beruht auf der größeren Muskelmasse des Mannes, die bei ihrem Zellreichtum das Hauptdepot für Kalium darstellt. Bei der Frau enthält die EZF nur etwa 70 mval, während die übrigen 2230 mval sich in der IZF befinden. Die extrazelluläre K-Konzentration liegt um 5 mval/l, die intrazelluläre Konzentration zwischen 112 und 150 mval/l Körperwasser.

Das im EZF befindliche K dürfte völlig ionisiert sein, das intrazelluläre K hingegen wird durch selektive Bindung an die Zellproteine, Glykogen, Phosphatide u.a. teilweise osmotisch inaktiviert. CORSA und Mitarbeiter haben mittels radioaktivem K^{42} die Größe des K-Raumes gemessen und gelangten zu dem Ergebnis, daß maximal 95 % des im Organismus vorhandenen K sich mit dem signierten K austauschten, daß also 5 % des Kaliums im Körper nicht austauschbar und für den Elektrolytstoffwechsel ineffektiv sind (26). Diese 5 % finden sich in der Hirn- und Rückenmarkssubstanz sowie in den Knochen und Erythrozyten.

Die Resorption des K erfolgt im Dünndarm, von wo es über das Pfortadersystem an den Organismus weitergegeben wird. FENN und Mitarb. schlossen aus ihren Versuchen über die Affinität der verschiedenen Organe für aufgenommenes Kalium, daß Leber- und Darmzellem jeden Kaliumüberschuß im Blut durch sofortige Speicherung parieren. Die weitere Abgabe erfolgt nach und nach an die Muskulatur, von wo es über die Niere ausgeschieden wird. (40).

Die K-Ausscheidung geschieht hauptsächlich über die Nieren (85 - 90 %). Dagegen beträgt der Verlust mit den Faeces im Mittel 12 %, soll aber selbst bei normaler Darmfunktion bis zu 20 % ansteigen können. Nach Versuchen mit radioaktivem K ver-

teilt sich die ausgeschiedene Menge an Kalium folgendermaßen: 85 - 90 % im Urin, 5 - 15 % im Stuhl, 3 % im Schweiß. Außerdem werden täglich 2 - 5 g in den Verdauungstrakt sezerniert und rückresorbiert. Da diese Menge etwa dem Betrag einer Tagesaufnahme entspricht, bedeutet das eine erhebliche tägliche K-Verschiebung in das Lumen des Verdauungstraktes. Es ist somit leicht verständlich, daß unter pathologischen Bedingungen, bei denen die Reabsorption verhindert ist oder die Abgabe nach außen ihr zuvorkommt, wie etwa beim Erbrechen, Absaugen von Mageninhalt, Dünndarmfisteln, entzündlichen Darmerkrankungen etc., relativ rasch eine erhebliche K-Verarmung eintreten kann.

Im Gegensatz zum Natrium-Ion kommt dem K-Ion eine bedeutende pharmakologische Wirksamkeit zu.

Die Erhaltung eines normalen Blutspiegels an K ist, besonders wegen seiner spezifischen Wirkung auf die erregbaren Strukturen des Körpers, darunter auf die Funktion des Myocards, von vitaler Bedeutung. So stellen sich bereits bei Über- oder Unterschreiten der normalen Breite (4,6 - 5,8 n. NAEGELI; 3,8 - 5,1 n. WILKINSON) um 2-3 mval schwere Störungen ein.

Für die Einhaltung des normalen K-Spiegels in der EZF ist die Niere als Regulationsorgan von zentraler Bedeutung, da weder die Schweißdrüsen, noch die Magendarmschleimhaut imstande sind, sich veränderter Zusammensetzung des Blutes anzupassen. Hinsichtlich der K-Ausscheidung besteht gegenüber der Na- und Chlorid-Ausscheidung ein wesentlicher Unterschied darin, daß die Niere unfähig ist, das K vollständig aus dem Urin zu reabsorbieren, wie sie dies für das Na in so eindrucksvoller Weise vermag. In der Literatur sind nur ganz wenige Fälle mitgeteilt, bei denen als Folge völligen K-Entzuges eine Urinkonzentration beobachtet wurde, die unterhalb der des Blutes lag (15). Nach der umfangreichen Kasuistik von DARROW und ELKINTON sank die K-Konzentration im Urin bei Sperrung der K-Zufuhr in keinem der Fälle unter 2 mval; dies entspräche etwa einem täglichen Verlust von 30 - 50 mval oder 1,45 bis 1,95 g K. Diese Unfähigkeit der Nieren, bei Kaliummangel dieses Ion aus dem Primärharn weitgehend

zu reabsorbieren, kann beispielsweise postoperativ zu bedeutenden K-Verlusten führen, nämlich z.B. wenn der Patient parenteral ernährt wird und die Infusionslösungen kein Kalium enthalten.

Demgegenüber ist die Niere dank einer aktiven, fakultativen Sekretion des K im tubulären Abschnitt imstande, K in sehr hohen Dosen auszuscheiden und damit die bedrohlichen Folgen eines erhöhten Blutspiegels abzuwenden. Auf der schon von Mc CANCE und WIDDOWSON (70) aufgestellten Hypothese fußend, haben BERLINER und KENNEDY anhand von Tierexperimenten gezeigt, daß durch Hemmung der Karboanhydrase über eine Verminderung der Wasserstoffionenbildung eine vermehrte Sekretion von K-Ionen durch die distalen Tubuli bewirkt wird. Diesem Prozeß liegt ein Kationenaustausch zugrunde, wobei Na-Ionen aus dem Tubuluslumen gegen K- und H-Ionen in den distalen Tubuluszellen ausgetauscht und Na-Ionen gleichzeitig reabsorbiert werden. Da das H- und K-Ion in diesem Mechanismus miteinander konkurrieren, muß bei Einstellung der Ionensekretion infolge Hemmung der Karboanhydrase das Gleichgewicht zwischen den Konzentrationen der beiden Ionen zugunsten des Kaliums verschoben werden mit dem Resultat einer vermehrten K-Absonderung. Heute gewinnt daher immer mehr die Auffassung an Geltung, daß die im Harn erscheinende K-Menge ausschließlich aus der aktiven Sekretion in den distalen Abschnitten der Tubuli stammt.

Der renale Mechanismus für die K-Ausscheidung wird außer humoralen (ADH u. ALDOSTERON) noch durch eine Reihe weiterer extrarenaler Faktoren beeinflußt, so durch Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, durch Infusionen und Stress-Situationen.

DARROW (31) hat in Tierversuchen an Hunden gezeigt, daß experimentell erzeugte Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes in vermehrter Ausscheidung von Kalium im Urin resultieren bei gleichzeitiger Verminderung des intrazellulären Kaliumbestandes. So geht z.B. eine Alkalose mit erhöhter K-Abgabe im Urin einher, da die H-Ionen zur Kompensation der pH-Störung zurück-

gehalten werden, ihre Sekretion im Harn vermindert wird und damit, entsprechend der geschilderten Konkurrenz des H- und K-Ions beim tubulären Austauschmechanismus gegen Na, die K-Abgabe ansteigt. Dagegen geht die relativ reine Form der Azidose mit einer K-Retention einher.

Infusionen großer Mengen parenteraler Lösungen können über eine gesteigerte Diurese eine Zunahme der renalen K-Ausscheidung herbeiführen, wobei letztlich auch der Zellbestand angegriffen werden soll (35,47,61). Seit BUNGE (18) ist auch die kaliuretische Wirkung größerer Kochsalzgaben bekannt, wobei ebenfalls das intrazelluläre K abnimmt.

Eine große Bedeutung kommt dem Kalium in muskelphysiologischer Hinsicht zu, worauf später noch näher eingegangen werden soll. Es sei hier nur auf die Fleckenstein'sche Kontraktionstheorie hingewiesen (42).

Zwischen Kalium- und Kohlenhydratstoffwechsel bestehen enge Beziehungen insofern, als das K wesentliche katalytische Funktionen in Zwischenstufen des anaeroben und aeroben KH-Stoffwechsels hat. So die Verwertung der Milchsäure via Pyruvat zur anaeroben Glykogensynthese und die oxydativen Phosphorylierungsvorgänge im Krebs-Zyklus (66,43). Da dieser Zyklus das gemeinsame Endstadium des oxydativen Abbaues von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen darstellt, müssen K-Mangelzustände zu erheblichen Störungen im Energiehaushalt mit ihren Auswirkungen auf das gesamte Stoffwechselgeschehen führen. Umgekehrt scheint der KH-Stoffwechsel durch die von ihm zum Betrieb der Ionen-Pumpen bereitgestellte Energie das Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärer K-Konzentration zu schützen. Störungen des Zellstoffwechsels, etwa durch Gewebshypoxie oder durch katabolische Wirkung von NNR-Hormonen haben daher Verluste von intrazellulärem K zur Folge mit resultierender Hyperkaliämie und vermehrter K-Ausscheidung durch die Niere.

4. Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Die Konstanz der physiko-chemischen Zusammensetzung und der Volumina der Körperflüssigkeiten ist ständig durch Schwankungen in der Aufnahme und Abgabe von Wasser und Elektrolyten bedroht. Zur Stabilisierung des inneren Milieus stehen darum dem Organismus zahlreiche Regulationsmechanismen zur Verfügung, unter denen der Niere eine überragende Bedeutung zukommt. Die Niere steht ihrerseits wiederum unter dem Einfluß übergeordneter Reglersysteme, deren Einzelwirkungen jedoch schwer voneinander getrennt werden können, da sie in komplexer Weise ineinandergreifen. Als wesentliche Mechanismen werden heute aber folgende angesehen:

1. die osmotische Regulation
2. die Volumenregulation
3. die hormonale Regulation

Im folgenden sollen die verschiedenen Regulationseinrichtungen im Zusammenhang mit der Operation und der mit ihr verbundenen besonderen Belastung für die Homöostase des Körpers unter spezieller Berücksichtigung der zur Zeit vieldiskutierten Hormone Adiuretin und Aldosteron betrachtet werden.

Die häufig vertretene Ansicht, daß die postoperative Wasserretention der Wirkung des Adiuretins zuzuschreiben sei, wurde durch die Arbeiten von DUDLEY, de NJORD und HAYES, SCHLEGEL u.a. begründet (77d). Diese Untersucher konnten nachweisen, daß die durch eine Verletzung hervorgerufenen Veränderungen im Wasserstoffwechsel fast genau mit denen übereinstimmten, die nach Verabreichung von Pituitrin auftraten. Bis vor kurzem wurde als Ort der Bildung und Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) der Hypophysenhinterlappen (HHL) angenommen und dem Hypothalamus eine nur regulierende Aufgabe zugesprochen. Auf Grund histologischer und histochemischer Befunde wurde demgegenüber eine Synthese des ADH in den zuständigen Hypothalamuskernen postuliert; dabei komme der Hypophyse lediglich eine Speicher- und Verteilerfunktion zu (11,23).

Als wichtigste Impulse für die Ausschüttung des ADH werden gegenwärtig folgende diskutiert: negative Wasserbilanz (71a), Anstieg des effektiven osmotischen Druckes in der EZF (116), Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens, Herabsetzung der glomerulären Filtratmenge, Reduktion des Blutminutenvolumens der Niere und emotionale Impulse (66b).

Zwischen ADH-Ausschüttung und Serum-Osmolarität sollen enge Beziehungen bestehen. VERNEY (114) hat die Existenz sogenannter Osmorezeptoren postuliert, deren genaue Lokalisation nicht bekannt ist, die aber wohl im Bereich des Hypothalamus, möglicherweise auch in den vorderen Hirnlappen gelegen sind.

Während des chirurgischen Eingriffes soll es, einer verbreiteten Ansicht entsprechend, infolge des Plasmaverlustes zu einer Hyperosmolarität des EZR mit folgender Abwanderung von intrazellulärem Wasser in den EZR kommen, womit im Sinne des Osmorezeptormechanismus der physiologische Reiz für die ADH-Ausschüttung gegeben wäre. Die Annahme eines solchen Mechanismus erweist sich jedoch bei näherer Prüfung als nicht ganz haltbar. Einmal darum, weil das aus dem Gewebszerfall und der Fett-Oxydation stammende, weitgehend natriumfreie Zellwasser eine osmotische Verdünnung des Plasmas herbeiführen müßte; zum anderen, weil durch die Bildung des sog. "desalting edema" am Ort des Traumas dem übrigen EZR zusätzlich Natrium (und Eiweiß) im Überschuß gegen Wasser entzogen wird. Die daraus resultierende Hypotonie im zirkulierenden Blut müßte ebenfalls eher geeignet sein, eine Einstellung der ADH-Produktion zu veranlassen. Befunde von DE COSSE und Mitarbeiter zeigten tatsächlich eine Herabsetzung des extrazellulären osmotischen Druckes um 15 - 20 mOsm (29).

DE COSSE und Mitarb. postulieren die Möglichkeit einer intrazellulären Hyperosmolarität infolge zellulären Wasserverlustes ohne äquivalenten Elektrolytverlust, wodurch es zu vermehrter ADH-Sekretion komme, die die postoperative Wasserretention einleite, um von nun an, trotz Plasmahypotonizität, die Antidiurese und die Expansion der EZF zu unterhalten (29).

Eine überzeugendere Erklärung der postoperativ zu beobachtenden Oligurie bietet das Konzept des Volumenrezeptormechanismus von GAUER und HENRY (44), da es postoperativ zu einer signifikanten Abnahme des Plasmavolumens kommt, wie FRIEDBERG und Mitarb. (42a) feststellen konnten. Nach GAUER und HENRY liegen die wichtigsten Rezeptorenfelder für den volumenbedingten Reflex in den intrathorakalen Kreislauforganen, besonders im linken Vorhof. Von hier aus werden Impulse an Hypophyse und Nebenniere weitergegeben und auf diese Weise die Ausschüttung des wasserretinierenden Adiuretins und des Na-retinierenden Aldosterons reguliert. Die mit Volumenzunahme assoziierte Zunahme der Wandspannung der Gefäße des Niederdrucksystems, d.h. des Lungenkreislaufes und der peripheren Venen führt zur Diurese, eine Abnahme dagegen des zirkulierenden Blutvolumens bewirkt eine Antidiurese. Als Afferenzen fanden HENRY und PEARCE die im linken Halsvagus verlaufenden sogenannten Paintalschen B-Fasern, während in die efferente Strecke des Volumenregulationsbogens der ADH-Mechanismus und vermutlich das Aldosteron-System ohne feste gegenseitige Kopplung (MERTZ und Mitarb.) eingeschaltet sind. Am Ende dieser Strecke stehen als Effektor die Tubuluszellen der Niere. Ziel der Regelung des Blutvolumens soll die "Aufrechterhaltung eines adäquaten intrathorakalen Blutvorrats für das linke Herz" sein.

Durch die Arbeiten von BERLINER u.a. konnte gezeigt werden, daß auch unabhängig von endokrinen, antidiuretischen Prinzipien (die nicht mit dem ADH identisch zu sein brauchen), durch eine Verminderung des glomerulären Filtrats eine Wasser- und Elektrolytretention verursacht werden kann. Dabei reagieren die Tubuluszellen auf den Durchfluß eines kleineren Primärfiltrats mit vermehrter Natriumrückresorption, ein Regulationsmechnismus, der auch als "glomerulotubuläre Imbalanz" bezeichnet wird. SELKURT fand schon nach einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate um nur 10 % eine NaCl-Retention von 10 g Kochsalz täglich (zitiert nach FRIEDBERG).

FRIEDBERG tritt gegenüber dem ADH-Mechanismus ebenfalls für die übergeordnete Rolle hämomechanischer intrarenaler Regula-

tionsmechanismen ein, die mit der intra- und postoperativen Abnahme des Blutvolumens im Zusammenhang stehen. Grund zu dieser Annahme geben folgende Befunde: Mit Hilfe einer sehr empfindlichen Nachweismethode, die noch Mengen von 5 μ E Adiuretin auf 0,5 ccm Blutplasma festzustellen erlaubt, konnten FRIEDBERG und VORHERR (46) nachweisen, daß nur während und kurz nach einer Operation eine Zunahme der Adiuretin-Ausschüttung erfolgt. Bereits 2 - 3 Std. nach dem Eingriff und auch späterhin blieb der Adiuretin-Nachweis negativ. Auch der kurzfristig relativ hohe Na-Gehalt des zu dieser Zeit kleinen Harnvolumens spricht für die nur vorübergehende stärkere Adiuretinsekretion während und kurz nach der Operation. (Die natriuretische Wirkung des ADH ist ja bekannt). Auch die Tatsache, daß in den ersten postoperativen Tagen die Na-Retention überwiegt, wogegen die Diurese eher zunimmt, läßt sich gegen die Auffassung eines wesentlichen Einflusses des ADH auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung in der postoperativen Phase anführen.

Neben dem ADH wird heute von zahlreichen Autoren auch das Aldosteron als Ursache der postoperativen Wasser- und Natrium-Retention angesehen. Das zeitliche Zusammenfallen einer vermehrten Sekretion von 17-Hydroxycorticosteroiden in der unmittelbar auf die Operation folgenden Phase mit auffälligen Veränderungen im Hydromineralstoffwechsel legen es nahe, beide Ereignisse in einen Kausalzusammenhang zu bringen (MOORE, BALL, Le QUESNE, JOHNSON, HARDY, DeCOSSE).

Der Auffassung eines stress-bedingten sekundären Hyperaldosteronismus wird entgegengehalten, daß das Aldosteron nicht unter dem Einfluß des ACTH zu stehen scheint. Die Sekretionszunahme des Aldosterons ließe sich allerdings ebenso gut durch den unter Stress-Bedingungen häufig erfolgenden extrarenalen Salzverlust und/oder eine niedrige Serum-Na-Konzentration, bedingt durch extraadrenale Faktoren, erklären.

RAUSCHKOLB und FARELL(88) konnten demonstrieren, daß gegenüber der Unabhängigkeit von der Adenohypophyse die Aldosteron-Pro-

duktion jedoch dem Einfluß gewisser Zentren im Diencephalon unterliegt. Dieser Befund rückt also eine direkte aldosteronstimulierende Wirkung des Traumas selbst im Sinne der Alarm-Reaktion wieder in den Bereich des Möglichen.

Volumenänderungen und onkotische Änderungen im EZF sollen einen Impuls für die Aldosteron-Produktion darstellen. Dabei sollen letztere eine geringere stimulierende Wirkung ausüben (21, 101). Wieder andere Beobachtungen weisen darauf hin, daß eine initiale und kurzfristige Beladung des Kreislaufs mit Kalium, das aus den operationstraumatisch geschädigten Zellen stammt, eine Aldosteronausschüttung anregen könnte (LARAGH, SINGER, LUETSCHER und CURTIS).

Neben Veränderungen des Volumens und des Elektrolytbestandes der EZF werden auch solche des intrazellulären Raumes für die Mobilisierung des Aldosterons verantwortlich gemacht. (WOLFF und Mitarbeiter).

Während es seit Jahren als feststehende Tatsache galt, daß das Aldosteron für die postoperativ auftretende Natriumretention verantwortlich sei und eigentlich nur Uneinigkeit bezüglich des die Hormonsekretion stimulierenden Faktors bestand, haben neuere Untersuchungen Ergebnisse gezeitigt, die dazu berechtigen, eine Sekretionssteigerung des Aldosterons als Folge der Operation überhaupt in Frage zu stellen. Arbeiten, die in diese Richtung zeigen, sind die von CASEY und Mitarbeiter, DUDLEY und Mitarbeiter, LLAURADO und Mitarbeiter (17, 67). An der Mainzer Frauenklinik konnten STARK und Mitarbeiter in 24 von 28 untersuchten Fällen nach der Operation keine Veränderung in der Höhe der Aldosteronkonzentration nachweisen (104). Diese Befunde ließen sich allenfalls so deuten, daß durch laufende Flüssigkeitssubstitution während des Eingriffes eine Volumenverminderung der kreislaufwirksamen EZF nicht eintreten konnte und damit der adäquate Reiz auf die NNR zur Bildung des Aldosterons entfiel. Es spricht nur für die Bedeutung dieses Mechanismus, daß bei den 4 Fällen mit nachweisbar vermehrter Aldosteronausscheidung ein starker Kreislaufkollaps oder eine starke Blutung während der Operation aufgetreten war, Ereignisse, die über den

Volumenrezeptormechanismus durchaus eine Aldosteronstimulierung verständlich machen.

Bei MOORE und CASEY findet sich die Möglichkeit diskutiert, daß das Aldosteron unter dem Operationstrauma sehr kurzfristig vermehrt sezerniert im Sinne eines Auslösemechanismus ("trigger-mechanism") auch dann noch im Körper wirksam sein könnte, wenn es im Urin schon nicht mehr nachweisbar ist (17d, 17).

Aufgrund der im Gegensatz zu den Mineralcorticoiden sehr starken Erhöhung der Glukocorticoide nach dem operativen Eingriff halten es STARK und Mitarbeiter nicht für ausgeschlossen, daß insbesondere das Cortisol für den Na-retinierenden Effekt verantwortlich zu machen ist (104).

Die Stellung der Zelle im Hydromineralstoffwechsel

Als Trennflächen zwischen den drei Flüssigkeitsräumen finden sich zwei Typen von Membranen: die Kapillarmembran und die Zellmembran. Beide sind nach Aufbau und Aufgabe völlig verschieden voneinander. Dem freien und raschen Austausch aller gelösten Bestandteile (außer der Träger des kolloid-osmotischen Druckes) durch die Kapillarmembran stehen auf der anderen Seite selektive Permeabilität und aktive Transportmechanismen mit Spezialisierungen entsprechend den besonderen Zellfunktionen gegenüber. Während Kapillarmembranen Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von etwa 68.000 passieren lassen, liegt bei den Zellmembranen im allgemeinen die Grenze bei einem Molekulargewicht von 180.

Wenn auch das Vorhandensein besonderer Grenzflächen für die tierische Zelle histologisch nicht nachgewiesen ist, so muß doch schon die Tatsache, daß das Protoplasma der einzelnen Bauelemente eines Zellverbandes nicht zusammenfließt, als beweisend für die Annahme einer Membran angesehen werden. Man nimmt an, daß die Zellmembran von einer besonderen, die Zelle begrenzenden protoplasmatischen Struktur gebildet wird. Mit einiger Sicherheit kann heute gesagt werden, daß die Zellgrenzschichten aus einer Lipoid- und einer Eiweißphase aufgebaut sind, deren chemische Struktur noch unbekannt ist. Nach elektronenoptischen Untersuchungen bilden die Eiweiße in der Membran ein Gerüst, in das die Lipoide eingelagert sind (65).

Am besten bekannt von den Membran-Theorien ist OVERTONS Lipoidtheorie, wonach nur solche Stoffe die Zellwand passieren können, die in der Lipoidphase der Membranstruktur löslich sind. Danach ist also die Passage ein kombiniert physikalisch-chemischer Vorgang. Nach der Traube'schen Theorie (1928) spielen bei den Permeabilitätsvorgängen oberflächenaktive und adsorptive Prozesse eine wichtige Rolle. BETHE (1922) betonte erstmals die Bedeutung der inneren Reaktion der Zelle. Dem Prinzip der Lipoidlöslichkeit steht das Molekülsiebprinzip gegenüber (Höber, 1925), das bei der Permeation wenig lipoidlöslicher Stoffe von Wichtigkeit ist (65, 23).

Zur Erklärung der eigenartigen Permeabilitätsverhältnisse an biologischen Membranen bleiben die einfachen Diffusions- und Osmosevorgänge jedoch unbefriedigend. So mußte es u.a. bei der Annahme semipermeabler Membranen rätselhaft erscheinen, weshalb der Zellinhalt eine andere ionale Zusammensetzung aufweist als das Blutplasma und warum die Zusammensetzung der Zellen verschiedener Organe sich unterscheidet. Besonders aber die Aufrechterhaltung der "steadystate" Konzentrationen von Natrium und Kalium in der Zelle gegen ein großes Konzentrationsgefälle gegenüber der EZF läßt sich nicht mit der klassischen Anschauung der Semipermeabilität der Zellmembran erklären.

Vielmehr konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß Ionen die Zellmembran nicht nur auf dem Wege der passiven Diffusion passieren, sondern daß sie auch aktiv in die Zelle hinein bzw. hinaus transportiert werden können. Dieser "aktive" oder "vitale Ionentransport" erfordert, da er gegen den elektrochemischen Gradienten erfolgt, Energie, die aus dem Stoffwechsel der Zelle stammt. Sowohl über den Mechanismus des Kationenaustausches, als auch über den Biochemismus der Energielieferung durch den Zellmetabolismus bestehen noch viele Unklarheiten und somit zahlreiche Theorien, von denen die wichtigsten hier angeführt werden sollen.

USSING (113 a-d) vertritt die Auffassung, daß nur das Na-Ion aktiv durch die Zellmembran verschoben werden kann und zwar nur im Sinne der Na-Ausstoßung, wogegen die Verlagerung des K (aus elektrostatischen Gründen) sekundär und passiv erfolgt. Die aktive Verschiebung von Na soll dabei nach CONWAY mit Hilfe eines Redox-Mechanismus über ein Träger-Ferment-System besorgt werden. Das zu transportierende Ion geht eine transitorische Bindung mit einem Trägermolekül ein und der so gebildete Komplex wird entweder auf dem Weg der Diffusion oder durch thermische Oszillationen einzelner Molekülteile durch die Membran bewegt.

Nach HARRIS (49) ist zwar ein ähnlicher Trägermechanismus wirksam, jedoch entspricht nach seinem Konzept der aktiven Na-Ausstoßung eine aktive K-Einlagerung in die Zelle. Dieser Ansicht entsprechend findet der Transport beider Ionen so statt, daß der Träger, der Na herausbringt, bei seiner Ankunft an der Außenoberfläche der Zellmembran in einen Träger umgewandelt wird, der K bevorzugt. Der K-beladene Träger wird umgekehrt durch eine chemische Reaktion, die an der inneren Grenzfläche stattfindet, erneut in einen Na-Träger transformiert und so fort. Diese Form des aktiven Kationenaustausches wird auch als "cyclische Transformation" bezeichnet.

Wie weit die Natrium- und Kalium-Bewegungen voneinander abhängig sind, ist noch nicht endgültig entschieden. SOLOMON (103), der die für den Na- und K-Austausch verantwortlichen Prozesse am Erythrocyten vom thermodynamischen Standpunkt aus analysiert hat, kommt zu dem Schluß, daß beide Kationen durch voneinander unabhängige Mechanismen in die Zelle hinein transportiert werden, und daß auch In- und Efflux des gleichen Ions von verschieden gearteten Prozessen gesteuert werden. Für keinen dieser Prozesse kommt nach SOLOMON jedoch eine einfache Diffusion in Frage.
Auch die Befunde von CONWAY (19b), die eine selektive Hemmbarkeit sowohl der Natrium- wie auch der Kaliumbewegungen an Hefezellen ergaben, sprechen dafür, daß beide Kationen aktiv transportiert werden können. SHAW und Mitarbeiter (100) kommen zu dem gleichen Ergebnis.

COOKE und SEGAR (20) wiederum haben einen Kontrollmechanismus für die Muskelelektrolytzusammensetzung postuliert, der eine passive Diffusion als das für K-Verluste und Na-Bewegung in die Zelle hinein verantwortliche Phänomen einschließt.

Bezüglich weiterer Einzelheiten der beim aktiven Transport beteiligten Mechanismen ist noch nicht viel bekannt. Daß dieser Transport ein so spezifischer Vorgang und imstande ist, zwi-

schen zwei so eng miteinander verbundenen Ionen wie Na und K zu unterscheiden, weist auf eine spezifisch chemische Bindung hin. Dies ist aber nicht erstaunlich, da Na und K eine antagonistische Wirkung auf eine Reihe von Enzymen ausüben, wobei beide Ionen mehr oder weniger spezifische Komplexe mit den Enzymproteinen bilden.

Die Annahme von Trägermechanismen wird von verschiedenen Beobachtungen gestützt. Neben der genannten hohen Spezifität bezüglich der Substrataffinität sprechen auch gewisse Transporteigentümlichkeiten wie z.B. begrenzte Transportkapazität für die Existenz von Träger-Molekülen, deren Anzahl begrenzt zu sein scheint. Die Natur der Trägermoleküle ist noch unbekannt. SULZER und WILBRANDT nehmen als Kationenträger-Komplexe sogenannte Chelatringbildungen an, d.h. Bindungen von Metallionen in einem Ringkomplex (108a). Diese Autoren glauben, daß Corticosteroide, deren Struktur sich für Chelatbindungen eignet, als Trägermoleküle fungieren könnten.

Voraussetzung für das Funktionieren des gegen einen elektrochemischen Gradienten wirkenden vitalen Transportes ist die Integrität des Zellstoffwechsels, der die erforderlichen chemischen Energien bereitstellt. Hauptsächlich an dieser Energiebildung beteiligt ist der Kohlehydratstoffwechsel der Zelle (Vgl. S. 24)

Ein Großteil der Erkenntnisse über die Physiologie der Zelle geht auf muskelphysiologische Arbeiten zurück. Hier sei die Fleckenstein'sche Kontraktionstheorie genannt, in der dem K-Ion neben dem Na auf Grund des hohen Konzentrationsgefälles dieser Elektrolyte zwischen extra- und intrazellulärer Phase eine zentrale Rolle als sogenannte Kaliumbatterie zugesprochen wird. Der Konzentrationsausgleich käme einer Entladung dieser osmodynamischen "Batterie" gleich. Die zum Wiederaufbau des ursprünglichen hohen Konzentrationsgradienten (die elektrische

Potentialdifferenz an der Zellmembran liegt in der Größenordnung von 100 mV) notwendige Energie wird vom Adenylsäuresystem geliefert, das die sogenannte "Ionenpumpe" treibt. Um 1 Milliosmol (mOsm) K aus der EZF in die Zelle zu befördern, soll die Energie von 1 mOsm Glukose erforderlich sein. Ob dieser ständige transzelluläre Ionenaustausch ein primär energetisches Prinzip (Fleckenstein) oder eine sekundäre Erscheinung der Zellfunktionsabläufe darstellt, ist noch unentschieden.

Nach HODGKIN und HUXLEY (56) finden in einer normalen Zelle die biochemischen und physikalischen Prozesse, die den Stoffwechsel ausmachen, nach einem selbstregelnden Mechanismus statt ("feed-back"): Die Depolarisation der Zellmembran, die spontan dank einer einfachen Ausgleichstendenz der Ionenkonzentration stattfindet, vermehrt die Austauschvorgänge zwischen der Zelle und deren Umgebung. Dies ruft eine Beschleunigung des Zellstoffwechsels hervor, die ihrerseits die Membran repolarisiert und die Austauschprozesse vermindert. Im Depolarisationsstadium tritt austauschbares Kalium aus der Zelle, Natrium tritt herein, das Gegenteil findet bei der Repolarisation statt.

Aus vielen Untersuchungen der letzten Jahre geht hervor, daß nicht nur bei elektrischer Erregung oder unter Stress-Bedingungen, sondern auch im "Ruhezustand" eine lebhafte Tätigkeit der "Ionenpumpen" herrscht. So stellten TERNER und Mitarbeiter (109) unter Verwendung von radioaktivem K^{42} fest, daß im Hirngewebe pro Minute 2 - 5 % des Zell-Kaliums verloren gehen. Es müssen also zur Wahrung der intrazellulären Kaliumkonstanz pro Minute 3 - 5 % des Gehirnkaliums durch aktive Rücknahme aus dem EZR ergänzt werden. Besonders rasch geht der Austausch des Kaliums in den Nierenzellen vonstatten, wo der K-Austausch bis 16 % pro Minute beträgt, (zit. n. Fleckenstein). Die Arbeit von LEAF und RENSCHOW (64) läßt vermuten, daß 10 - 20 % der gesamten, vom Gewebe gebildeten Energie für die "Natriumpumpe" verbraucht wird. Diese und andere

Untersuchungen lassen keinen Zweifel, daß der Zellstoffwechsel zum großen Teil im Dienst der K-Stapelung und/oder Na-Elimination stehen muß.

Eine Reihe von Beobachtungen spricht dafür, daß auch der Wasserbestand der Zelle von der Intensität des Stoffwechsels abhängig ist. MACKLER und QUEST (72) konnten in vitro zeigen, daß eine Vergrößerung der Wasserstoffionenkonzentration in der Zelle zu einer Hemmung der Glykolyse und damit zu einer intrazellulären Na-Anreicherung bei K-Verlust führen können.- Die Schwellung der Mitochondrien, die morphologisch vielleicht dem Zustand der trüben Schwellung entspricht, soll ihre Ursache in einem energetischen Tiefstand der Zelle haben (86).

ROBINSON (90b) fand, daß das Innere gewisser Zellen einen größeren osmotischen Druck aufweist als ihre Umgebung. Er erklärte diese Tatsache damit, daß unter Verbrauch von Stoffwechselenergie Wasser durch "aktiven Transport" durch die Zellmembran nach außen befördert wird, sobald es infolge der intrazellulären Hypertonizität, die mittels enzymatischer Energie aufrechterhalten wird, hineingelangt ist. Eine Beeinträchtigung der Zellatmung verursacht jedoch eine Schwellung der Zelle, womit gezeigt werden könne, daß der aktive Hinaustransport von Wasser aus der Zelle (sog. Wasserpumpe) an entsprechende O_2-Zufuhr gebunden sei und bei Anoxie versage. Es ist bisher noch nicht bekannt, wie dieser Mechanismus im einzelnen beschaffen ist. Nach ROBINSON werden möglicherweise nicht die gesamte Zellmembran, sondern nur bestimmte Bezirke herangezogen.

LEAF (646) faßt den Wassertransport durch die Zellmembran als eine Funktion des aktiven Natriumtransportes auf. Versagt infolge einer Störung der intrazellulären Stoffwechselvorgänge die Na-Pumpe, wodurch es zur zellulären Hypertonie kommt, so erfolgt ein Einstrom von isotonischer Flüssigkeit aus dem umgebenden Interstitium.

HILLS und Mitarbeiter (55) beobachteten einen Anstieg der Zellhydratation bei Zuständen von Nebenniereninsuffizienz, der durch Verabfolgung von Cortison reversibel war. WOODBURY (124) ist der Ansicht, daß jedes Gewebe seine eigene innere Kontrolle des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels besitzt, die es ihm ermöglicht, seine Zellen vor den Auswirkungen plötzlicher osmotischer Änderungen der EZF zu schützen. Auch Änderungen im pH des intrazellulären Wassers können über eine Dissoziationssteigerung oder -herabsetzung die intrazellulär vorhandenen Elektrolyte osmotisch aktivieren bzw. inaktivieren und somit einen Einfluß auf Wasserverschiebungen zwischen EZR und IZR entfalten.

LEAF (64b) vertritt die Ansicht, daß schon der normale Wassergehalt der Zelle die Folge von Teilchenverschiebungen sei. Kolloid-osmotischer Druck und Donnan-Druck sollen ständig in Richtung einer intrazellulären Hypotonizität wirken. Diese wird jedoch bei intaktem Zellstoffwechsel durch die aktive Na-Eliminierung verhindert. Auch für Erythrozyten sollen solche Vorgänge gelten (117a).

Hormonale Steuerung des zellulären Elektrolyt- und H_2O-Gehaltes

Die Einwirkung von Hormonen, insbesondere der sogenannten Mineralcorticoide auf die Wasser- und Salzbewegungen in den Nierentubuluszellen ist seit langem bekannt. In den letzten Jahren häufen sich aber Indizien, die für eine regulative Bedeutung von NNR- und HHL-Hormonen auch auf die Ionenbewegungen an extrarenalen Zellmembranen hinweisen.

Nach in vitro-Untersuchungen aktiviert Aldosteron den Natriumtransport aus und den Kaliumtransport in Kälteerythrozyten (117c) und Herzmuskelzellen (108b). Weiterhin zeigten tierexperimentelle Befunde, daß infolge Adrenalektomie NaCl und H_2O aus der EZF verschwinden und ein Teil davon im Harn, ein anderer Teil in den Leber- und Muskelzellen erscheinen (31b).

FLÜCKINGER und VERZAR (40) konnten mit Hilfe radioaktiven K^{42} und Na^{24} eine Verlangsamung des K- und einen gesteigerten Na-Austausch durch die Zellmembran unter DOC-Gaben feststellen. Sie erklären die Wirkung des Desoxycorticosterons (DOC) über eine Hemmung des zellulären Glykogenaufbaues. Unter Cortisol sahen sie eine Steigerung des K-Austausches gegenüber einem verlangsamten Na-Austausch, entsprechend einer starken Förderung der Glukogenese durch das Cortisol. Dabei überstieg der Effekt des Cortisols den des DOC erheblich.

Einen fördernden Einfluß des Cortisols auf den aktiven Kationentransport fanden auch CONWAY und HINGERTY (19a) an der Hefezelle. Bei Simultanversuchen hoben sich die Wirkungen von DOC und Cortisol gegenseitig auf.

Nach Cortison-Gaben konnten STREETEN und SOLOMON (107) einen Anstieg der Kaliumkonzentration in Erythrozyten nachweisen. In gewissem Gegensatz dazu zeigten SELDIN, WELT und CORT (97), daß unter Cortison das Kalium im Skelettmuskel abfiel. Diesen

Befund erhob auch CONWAY (s.o.) TOBIAN und BINION (110) stellten nach Gaben großer Dosen von DOC einen deutlichen Anstieg der Na-Konzentration bei Abnahme der K-Konzentration im quergestreiften Muskel der Ratte fest. Aus diesen Versuchen geht auch die fehlende Einheitlichkeit verschiedenartiger Körperzellen auf den gleichen endokrinen Reiz hervor. So verursachte das DOC in den Hirnzellen eine starke Zunahme an Kalium, während Na nur leicht erhöht war. Dagegen nimmt der glatte Muskel der Aorta gleichermaßen stark an K und Na zu.

NAEGELI beobachtete nach entsprechend hohen DOC-Gaben bei gesunden Versuchspersonen eine starke Erhöhung der K-Ausscheidung bei deutlich positiver Na- und Chlorbilanz (79).

Bei Adrenalektomierten fanden ZWEMER und TRUSZOWSKI (126) einen verminderten K-Gehalt in Skelett- und Herzmuskel, STERN ebenso eine K-Abnahme in Herz, Muskel und Gehirn, und einen Na-Anstieg in Leber und Muskel.

Auch GROLLMANN (45) konnte einen Einfluß der Nebennierenrinde auf den Kationenaustausch durch die Zellmembranen der Organe nachweisen. Deutliche Konzentrationsverschiebungen nach Adrenalektomie stellten sich jedoch an den Organen und im Muskel erst nach längerer Zeit ein, und zwar im Sinne einer K-Abnahme und Na-Zunahme.

DULCE und GÜNTHER (31) kommen auf Grund ihrer Untersuchungen über die Wirkung des Aldosterons auf Muskel- und Leberzellen von Ratten zu folgendem Ergebnis: Aldosteron führt zu intrazellulärer Na- und Wasserabnahme durch Förderung des aktiven Kationentransportes. Dabei wird Na gegen das elektrochemische Potential vermehrt aus der Zelle in die EZF gepumpt und in der Zelle wird K angereichert.

SULZER und Mitarbeiter zeigten an Erys nebennierenloser Ratten, daß der aktive Na-Transport aus der Zelle heraus ver-

langsamt ist. Sie fanden auch eine eindeutige Korrelation zum Grad der NN-Insuffizienz (108b).

Die Summe der aufgeführten Beobachtungen läßt also den Schluß zu, daß der Einfluß der Nebennieren-Hormone sich auch auf die Ionentransporte an den übrigen Körperzellen auswirkt. Dabei spricht die Mehrzahl der Befunde für eine Aldosteronwirkung im Sinne einer Förderung des aktiven Na- und K-Transportes an der Zellmembran, d.h. im Sinne einer Normalisierung der zellulären Ionenkonstellation.

Heute besteht noch keine Klarheit darüber, wie Hormone in den Mechanismus des aktiven Ionentransportes durch die Zellmembranen eingreifen. Möglicherweise liegt ihr Angriffspunkt am Trägermolekül selbst, wo sie eventuell auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit (Chelatringbildung, s.o.!) mit dem "Carrier" diesen verdrängen und an seine Stelle treten könnten. Eine weitere Möglichkeit einer hormonellen Beeinflussung des Ionentransportes besteht aber auch indirekt durch Wirkung auf den Zellstoffwechsel, besonders über den Phosphatstoffwechsel des Adenylsäuresystems.

Die Wirkung der Operation auf den Hydromineralstoffwechsel

Durch den chirurgischen Eingriff werden im betroffenen Organismus eine Reihe von Reaktionen ausgelöst, die das gesamte Stoffwechselgeschehen nachhaltig beeinflussen. Diese offenbar nach einer gewissen Gesetzmäßigkeit ablaufenden Gegenregulationen des Körpers werden unter Vermittlung neuro-humoraler Faktoren in erster Linie vom ACTH-NNR-System aus gesteuert, worauf ALBRIGHT, CUTHBERTSON, HOFF und SELYE erstmals hingewiesen haben (1, 121, 59, 94).

Im Rahmen der "vegetativen Gesamtumschaltung" unterscheidet SELYE 3 Phasen: Einer ersten "Alarmphase", deren Kennzeichen Schocksymptome sind, folgt die "Widerstandsphase", ausgezeichnet durch eine Nebennierenrinden-Hypertrophie mit erhöhter Glucorticoidproduktion. Die dritte Phase innerhalb des Adaptationssyndroms nach SELYE ist das "Stadium der Erschöpfung".

Aufgrund sehr eingehender und umfassender Bilanzuntersuchungen hat MOORE eine Einteilung der Stärke und der pathophysiologischen Folgen eines Traumas gegeben, die wir, da sie mehr die klinischen Tatsachen berücksichtigt, dem Selye'schen Schema vorziehen.

Da die Intensität der zu erwartenden Reaktion auf eine Schädigung normalerweise von deren Umfang abhängig ist, schlägt MOORE eine Einteilung der Operationen in 10 Schweregrade vor. Dabei entspricht der 10. und stärkste Grad der Traumatisation einer Verbrennung von mindestens 25 % der Körperoberfläche. Der Grad 9 kommt einer Wertheim-Meigs'schen Operation zu, 8 einer radikalen Mastektomie, 5 einer Uterusamputation, 4 der Exstirpation einer größeren Ovarialcyste, 3 einer Appendektomie, usw.
Auf jeden Grad des Traumas folgen bei einem vor der Operation gesunden Patienten diesem Grade entsprechende, in verhältnismäßig engen Grenzen voraussagbare und charakteristische neu-

roendokrine und metabolische Reaktionen. MOORE hat sie die "normalen metabolischen Folgen eines Traumas" genannt und in 4 Phasen unterteilt, wobei er die uns interessierende 1. Phase als adrenergisch-corticoide Phase, gemäß ihren Hauptcharakteristiken, benannte.

Aus dem sehr komplexen neuroendokrinen und metabolischen Geschehen, das durch einen operativen Eingriff stärkeren Grades in Gang gesetzt wird, seien hier nur diejenigen Vorgänge herausgelöst, die für das Verständnis der Veränderungen im Flüssigkeits- und Mineralhaushalt von Bedeutung sind.

Schon die seelische Belastung des Patienten vor der Operation, die Nahrungskarenz, insbesondere die Prämedikation sowie die Narkose sind geeignet, als Stress zu wirken (77b, 71a). Besonders die Morphiumabkömmlinge, das Cyclopropan und der Äther sollen eine Verminderung der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtration zur Folge haben. Dies soll über eine Steigerung der tubulären Rückresorption zum Teil für die postoperative Natriumretention verantwortlich sein (COLLER, HABIF). Der Einfluß der Barbiturate wird von den einzelnen Autoren verschieden beurteilt (Literatur bei 42b).

FRIEDBERG und Mitarbeiter (42b) stellten fest, daß die Barbiturate vorwiegend die Nierendurchblutung hemmen. Durch die Curare-Lachgasnarkose trat eine zusätzliche starke Hemmung der Nierenfunktion ein. HABIF (47) beobachtete einen starken depressiven Effekt des Pentotal auf die Niere. HERKEN (54) konnte zeigen, daß auch das Chlorpromazin eine diuresehemmende und natriumretinierende Wirkung ausübt, die noch stärker als die des Morphiums und des Evipans war.

Von den metabolischen Wirkungen der Narkosemittel soll die des Äthers am ausgeprägtesten sein, indem er einen Anstieg des Steroidspiegels bewirke (zit. nach MOORE). Dagegen sind Evipan, Lachgas, Curare sowie Lumbalanästhesien so gut wie

ohne Wirkung auf die NNR. Nach EGDAHL kann Pentobarbital die Reaktion der NNR dämpfen (33). Auch das Nebennierenmark zeigt unter Narkose klinische Zeichen vermehrter Tätigkeit: als Ausdruck der Catecholaminwirkung kommt es zu Tachycardie, Blutdruckanstieg und verengter Amplitude, Vasokonstriktion usw., Veränderungen, die sich gegebenenfalls auch auf die Nierenhämodynamik auswirken könnten.

KLUPP und Mitarbeiter (59) fanden im Tierversuch nach Verabreichung von Succinylcholin und Decamethonium eine Zunahme der Serum-K-Konzentration. Dagegen zeigte d-Tubocurarin nur in hohen Dosen eine leichte Erhöhung des Serum-K-Spiegels.

In der auf das Operationstrauma folgenden Phase kommt es infolge der Aktivierung von Hypophyse und Nebenniere zu vermehrter Ausschüttung bestimmter Hormone. Dies spiegelt sich in der Ausscheidung der Hormonprodukte im Harn wider, in dem die 11-Oxysteroidcorticoide und die 17-Ketosteroide erhöht gefunden werden.

Klinisch wird im Anschluß an eine Operation mit großer Regelmäßigkeit eine Oligurie sowie eine Natriumretention beobachtet. Die Harnmenge ist, selbst bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr auf etwa 500 bis 700 ml und weniger herabgesetzt, um nach wenigen Tagen auf Normalwerte zurückzukehren oder sogar, z.B. bei Zufuhr von NaCl-Lösungen, diese zu übersteigen. Spätestens am 6. postoperativen Tag ist die Diurese wieder normalisiert.

Bei der Natriumretention lassen sich nach Le QUESNE zwei Phasen unterscheiden. Auf eine kurzfristige H_2O-Retention mit maximal erhöhter Salzausscheidung folgt eine Phase mit überwiegender Na-Retention. Es ließ sich zeigen, daß eine Abhängigkeit zwischen primärer Wasser- und Na-Retention nicht besteht (66b). Die zweite und eigentliche Phase der Natriumretention setzt erst nach dem zweiten Tag ein, wenn

die Diurese wieder zunimmt. Paradoxerweise geht mit der verminderten Ausscheidung des Natriums im Harn eine Verminderung der Na-Konzentration im Serum einher, ein Phänomen, das von MOORE als "Na-Paradoxon" bezeichnet wurde.

Weniger konstant als die Oligurie und die Na-Retention ist in der postoperativen Phase eine Erhöhung der renalen K-Ausscheidung nachweisbar. Sie wurde von FRIEDBERG und Mitarbeiter nur am 1. postoperativen Tag signifikant gefunden (42a). Andere Autoren berichten über normale K-Ausscheidung, RANDALL und ZIMMERMANN sogar über eine Verminderung (87, 125). FRIEDBERG fand eine deutliche Beziehung zwischen der Schwere des Eingriffs und dem Ausmaß der postoperativen K-Ausscheidung, die nach der Literatur zwischen 60 und 150 mval am ersten Tag liegen soll, aber schon am 2. Tag auf Werte um 50 mval abfällt. BLIXENKRONE-MOLLER stellte eine wesentlich geringere K-Ausscheidung fest, wenn während und nach der Operation parenteral Flüssigkeit gegeben wurde.

Ein weiteres Charakteristikum der postoperativen Phase ist das Verhalten der Serumelektrolyte, wobei das Na einen Abfall, das K dagegen einen vorübergehenden Anstieg zeigt. Das Verhalten des Chlors ist als Begleition des Natriums etwa diesem parallel. Auch die Veränderungen der Serum-Elektrolytkonzentrationen sollen von Art und Umfang der Flüssigkeitssubstitution abhängen.

Ferner kommt regelmäßig eine negative Stickstoffbilanz als Ausdruck des Zellkatabolismus zur Beobachtung. Eine Vergrösserung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens nach der Operation wurde von zahlreichen Untersuchern nachgewiesen (2, 3,67,21,87,60,29).

De COSSE und Mitarb. (29) fanden mittels Inulin und Sucrose eine Zunahme des EZF-Volumens um durchschnittlich 3,3 Liter auf Kosten des Intrazellulärvolumens, das um 4,5 Liter abnahm. Auch KOVACH und Mitarb. (60) zeigten, daß nach Opera-

tionen der EZR um etwa 4 Liter zunehmen kann. Nach RANDALL (87) betrug die postoperative Zunahme des EZR, gemessen als Inulinraum, 16-38 % der praeoperativen Größe.

Für die Erklärung der Oligurie ist zunächst einmal die Tatsache zu berücksichtigen, daß der Mehrzahl der Patienten im Rahmen der praeoperativen Vorbereitung durch Fasten etwa 1,5 l an trinkbarem Wasser und zwischen 500 bis 800 ccm aus fester Nahrung stammendes Wasser entzogen worden, während gleichzeitig durch Perspiratio insensibilis 800 ccm und mehr abgegeben wird. Hinzu kommt der Flüssigkeitsverlust durch Einläufe. Die meist überhitzten Operationssäle, die Eröffnung der Bauchhöhle, das Freiliegen der Därme über längere Zeit führen zu weiteren beträchtlichen Wasserverlusten.
Neben den genannten extrarenalen Ursachen werden auch intrarenale und humorale Mechanismen für die postoperative Oligurie verantwortlich gemacht, wobei erstere vor allem mit der postoperativen Abnahme des Blutvolumens, letztere durch den Operations-Stress über eine vermehrte ADH- und Aldosteron-Produktion ausgelöst werden sollen. Diese Fragen sind aber, wie schon oben erwähnt, bis heute noch nicht endgültig entschieden.

Die vielfach beobachtete kurzfristige postoperative Hyponatriämie bei gleichzeitiger leichter Hyperkaliämie (die beide nicht sehr ausgeprägt sein brauchen) werden in erster Linie durch die Gewebszerstörung und die damit einhergehende Freisetzung K-reichen und Na-armen Zellwassers erklärt.

Die Anhänger der sogenannten Dilutionshypothese vertreten demgegenüber die Ansicht, daß die Na-Konzentration im Serum hauptsächlich infolge einer Vergrößerung des gesamten EZF-Volumens abfalle (2, 3, 67, 21, 87, 60, 29). Für die Expansion der EZF werden jedoch nicht nur der Übertritt von Zellwasser aus den geschädigten Zellen, sondern auch aus ungeschädigten Zellen aufgrund des Zellkatabolismus (endokrin

bedingtes, "indirektes Trauma") verantwortlich gemacht. Das durch Fett- und Eiweißoxydation neu entstehende Wasser trägt ebenfalls zur Ausdehnung der EZF bei. Die Menge dieses, der EZF endogen zugeführten Wassers soll bei größeren Operationen 1000 ml und mehr betragen können (LeQuesne, 1957).

ARONSTAM (3) sieht die Ursache der postoperativen Expansion der EZF vor allem in der NaCl-Retention dieser Phase, da nach PETERS (81) schon 6 g NaCl genügten, um 1 Liter Flüssigkeit in der EZF in Lösung zu halten, die in den ersten postoperativen Tagen retinierte Menge an NaCl aber mindestens 6 g ausmache.

Mit besonderem Interesse wird in den letzten Jahren auch die Möglichkeit diskutiert, ob die postoperative Abnahme der Na-Konzentration im Serum auf einem Übertritt von Natrium in den Zellraum bei gleichzeitigem zellulärem K-Verlust beruhe.

Diese sogenannte "Transmineralisation" ist begrifflich von den Vorgängen bei der Zelldestruktion zu unterscheiden, da sie sich nur an einer strukturell weitgehend intakten Zelle abspielen kann.

Ionenverschiebungen in diesem Sinne als Folge eines operativen Eingriffes wurden besonders von MOORE und BALL und von ARIEL (76b, 2a) aufgrund von Bilanzuntersuchungen angenommen. MOORE hat später einen solchen Basenaustausch selbst wieder angezweifelt (77), und ARIEL fand in einer jüngeren Arbeit, die sich mit einer großen Zahl verschiedener chirurgischer Eingriffe befaßte, bei normaler Rekonvaleszenz kaum Veränderungen in der Zusammensetzung der Gewebselektrolyte. Dagegen sah er in Gegenwart von Schock und Anoxie Verluste an Kalium und Na-Zunahme im Muskel (2c).

Als beweisend für die Annahme einer zellulären Transmineralisation unter der Einwirkung eines operativen Traumas wird

aber vor allem die Untersuchung von WINFIELD, FOX und MERSHEIMER (1951) zitiert (119). Diese Autoren fanden mit Hilfe der gewebeanalytischen Methode bei abdominalen Eingriffen erhebliche Verluste an K im untersuchten Rectusmuskel, die bei einer portocavalen Anastomose sogar 55 % ausmachten. Die geringste K-Abnahme wurde bei einem Eingriff wegen Ileus beobachtet; hier betrug sie nur 2 % gegenüber der Vorperiode. Dem Kaliumverlust parallel ging eine Zunahme an Natrium und Wasser im untersuchten Muskel. Auch in distal vom Ort des Eingriffes gelegenen Muskeln, im M. obl. abd. und M quadriceps femoris, konnten, wenn auch in kleinerem Umfang, K-Abnahmen bei Na- und Wasser-Zunahmen festgestellt werden.

Die Wirkung operativer Eingriffe auf den Kalium- und Natriumgehalt parenchymatöser Organe wurde von BREUER und Mitarbeitern (13) am Beispiel des Nierencortex von Meerschweinchen studiert. Interessanterweise ergab sich dabei eine signifikante Zunahme des zellulären Kaliums in den ersten postoperativen Stunden, die über 8 Stunden bestehen blieb. Der Na-Gehalt der Nierenrinde blieb durch die Operation zunächst unbeeinflußt und zeigte erst nach 4 Stunden eine leichte Abnahme. Eine signifikante Änderung der Größe des EZR, des Wassergehaltes und der Elektrolytkonzentrationen im Serum wurden im untersuchten Zeitraum nicht beobachtet.

Ein Vergleich der angeführten Arbeiten zeigt also, daß durchaus noch keine Gewißheit darüber besteht, ob es unter einer komplikationslos verlaufenden Operation zu einer Elektrolyt- und Wasserverschiebung zwischen EZR und IZR kommt. Völlig eindeutig hingegen ergaben die Beobachtungen beim traumatischen Schock, daß große Natriummengen im Austausch gegen Kalium in die Zellen eingedrungen waren (45, 62b, 129, 2c). Von ausschlaggebender Bedeutung scheint demnach weniger das Trauma selbst zu sein, als vielmehr der komplizierende Schock. Nach heutigem Wissen ist es immerhin denkbar, daß der Schock über eine Stimulation der NNR-Hormone einen Einfluß auf die ionalen Transportvorgänge an den Zellmembranen

ausüben könnte. Gleichfalls läßt sich die infolge des Kreislaufversagens eintretende Gewebshypoxie für einen zellulären K-Verlust verantwortlich machen, da zum Aufbau der die Ionenpumpen betreibenden energiereichen Verbindungen ein ausreichendes Sauerstoffangebot Voraussetzung ist.

Eine Gewebshypoxie, allerdings nicht ubiquitär wie beim Kreislaufkollaps, sondern beschränkt auf das vom Trauma direkt betroffene Körpergebiet, kann aber auch durch das traumatische Oedem hervorgerufen werden.

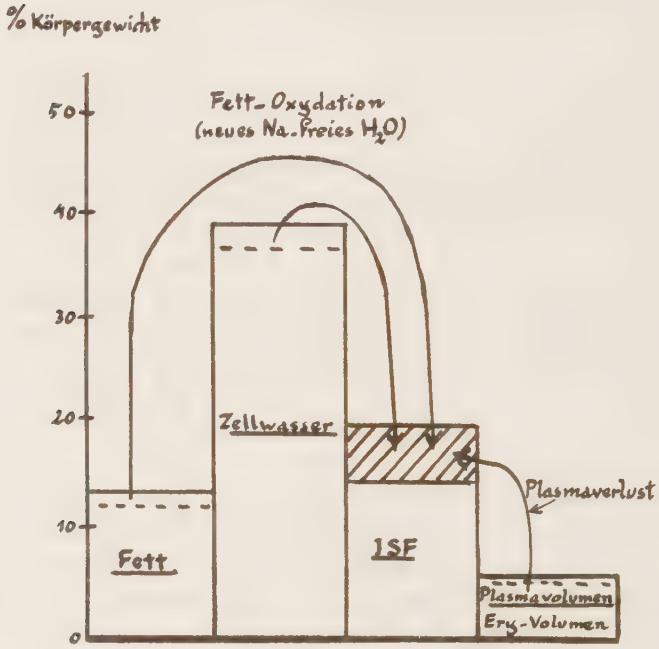

Abb. 3
Bildung eines akuten sequestrierten Oedems
(n. MOORE)

Jeder Gewebsverletzung folgt eine lokale Flüssigkeitsansammlung im umgebenden Interstitium, die zu einer Schwellung der geschädigten Gewebsabschnitte führt. Es entsteht ein sequestriertes Oedem durch obligate Ansammlung von separierter und sich ausdehnender Extrazellulärflüssigkeit im traumatisierten Gewebe, das außerdem noch infiziert sein kann. Diese Ansammlung geht auf Kosten des Plasmas und der interstitiellen Flüssigkeit. Bei abdominalen Eingriffen entsteht sie einmal durch vermehrte Transsudation infolge der peritonealen Reizung, weiterhin befindet sie sich als abakteriell-entzündliches Oedem in den Geweben und zwischen den Fascien.

Beim direkten Gewebstrauma kommt es zum Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren sowohl durch direkte Gefäßschädigung als auch durch diffuse Permeabilitätsstörungen infolge Beeinträchtigung des Gewebsstoffwechsels überhaupt im Gebiet der Traumatisierung. Es kommt hier zur Ausbildung eines Circulus vitiosus insofern, als eine verminderte Gewebsdurchblutung zur Gewebsanoxie mit resultierender lokaler Acidose führt. Diese wirkt sich auch auf die Zellen der Wandmembran der noch intakten Kapillaren aus, wodurch vermehrt Flüssigkeit in den Interzellulärraum eintritt und diesen vergrößert. Dies hat eine erhebliche Störung der adäquaten Sauerstoffdiffusion von der Kapillare zur Zelle zur Folge, womit wiederum die Hypoxie des Gewebes unterhalten und weiter verschärft wird. Außerdem kann die Flüssigkeitsansammlung im Interstitium Druckkräfte entwickeln, die den intravasalen Raum dort verringern oder zum Schwinden bringen, wo der Blutdruck unter den Druck des Oedems sinkt, also in den Venolen und Kapillaren. Die Folge ist wiederum eine Abnahme der Durchblutung und damit eine Verschlechterung der O_2-Versorgung im Bereich des Traumas. Auf Grund der Abhängigkeit des zellulären Elektrolytaustausches von oxydativer Energie muß eine Gewebs-Hypoxie oder gar Anoxie ebenfalls den Ionentransport an den Zellmembranen im Sinne einer Nivellierung der intra- und extrazellulären Ionenkonstellation beeinflussen.

Kritische Bemerkungen zur Methodik

Die methodischen Schwierigkeiten, die sich einer Erfassung der im Zellinnern ablaufenden Vorgänge entgegenstellen, sind groß. Bis heute stehen uns keine experimentellen Mittel zur Verfügung, eine einzelne lebende Gewebszelle auf ihre Elektrolytkonzentration und deren Verhalten unter pathophysiologischen Veränderungen zu erfassen. Um einen Einblick in das intrazelluläre Geschehen zu gewinnen, sind wir deshalb auf indirekte Methoden angewiesen. Als solche stehen zwei auf ganz unterschiedlichen Grundlagen beruhende Verfahren zur Verfügung: Die Bilanzuntersuchung und die direkte Analyse von Muskelgeweben.

Das Hauptproblem sowohl bei Bilanzuntersuchungen als auch bei der von uns angewendeten bioptischen Muskeluntersuchung liegt in der Ermittlung des EZF-Volumens. Während in dem zur Verfügung stehenden Gewebsstück von bekanntem Volumen wohl die Gesamtmenge an Wasser und Elektrolyten bestimmt werden kann, erhalten wir damit noch keine Auskunft über die uns interessierende Verteilung dieser Substanzen auf EZF und IZF. Da aber eine direkte Messung des intrazellulären Elektrolytgehaltes nicht möglich ist, muß diese über den extrazellulären Gehalt aus der Differenz Gesamtgehalt minus extrazellulärem Gehalt errechnet werden. Voraussetzung dafür ist wiederum die Kenntnis der Größe des extrazellulären Raumes. Von der Genauigkeit dieser Größe hängen alle weiteren, indirekt abgeleiteten Berechnungen ab.

Die Bestimmung des EZR erfolgt mit Hilfe von Substanzen, die bereits im Körper bzw. in dem zu untersuchenden Gewebe vorhanden sind oder ihm von außen zugeführt werden, wobei wir annehmen, daß diese Substanzen nicht in das Innere der Zellen eindringen können. Als solche Stoffe werden die anorganischen Anionen Chlorid, Bromid, Rhodanid und organische Verbindungen saccharidartiger Natur wie Inulin, Rohrzucker und Mannit angesehen und verwendet. Neben der ausschließlichen Verteilung auf

den EZR müßte die Testsubstanz im Idealfall noch folgenden anderen, von CORT und FENCL (3) zusammengestellten, Anforderungen genügen: Sie dürfe im Serum nicht spezifisch gebunden werden, müsse leicht und schnell das Diffusionsgleichgewicht in der interstitiellen und ebenfalls in der Bindegewebsflüssigkeit erreichen, dürfe nicht metabolisiert und in den Harn nur langsam ausgeschieden werden; der Stoff dürfe auch auf anderen Wegen (z.B. durch Schweiß, das RES, die Lunge usw.) aus dem EZR in größerem Ausmaß nicht entfernt werden.

Keine der bisher verwendeten Testsubstanzen erfüllt diese Bedingungen jedoch vollständig, so daß der mit ihnen bestimmte Raum jeweils nur der Verteilungsraum für die verwendete Substanz ist, der wirkliche anatomische EZR in seiner experimentellen Unerreichbarkeit jedoch eine Abstraktion bleiben muß. Im folgenden soll die unseren Bestimmungen zugrundeliegende Chloridraum-Voraussetzung kritisch besprochen und mit anderen Bestimmungsmethoden, insbesondere mit der auf dem Inulinraum basierenden verglichen werden.

Für praktische experimentelle Zwecke erscheint die Chloridmethode deshalb als die brauchbarste, weil sie keine komplizierten Anordnungen erfordert und die Chloridbestimmung im Serum relativ einfach ist. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß das Chlor sich im Gegensatz zu exogenen Substanzen bereits im Diffusionsgleichgewicht zwischen interstitieller Flüssigkeit und Bindegewebsflüssigkeit befindet. Mit der Chloridmethode in Konkurrenz steht eigentlich nur die Inulin-Methode. Bei der Bestimmung des extrazellulären Wasservolumens nach der Chloridmethode fällt das Ergebnis in der Regel um 5 bis 10 % größer aus als der auf dem Saccharidraum basierende Wert. Der Chloridraum ist also größer als der Inulinraum. Zur Erklärung dieser Tatsache wurde von den Gegnern der Chloridraummethode angeführt, das Chlorid löse sich teilweise im intrazellulären Raum. Dies läßt sich tatsächlich auch für einige Gewebe nachweisen. Zu diesen gehört der Erythrozyt und das Bindegewebe. Die Zellen der Magenschleimhaut, des resorbie-

renden Darmepithels sowie die der Nierentubuli enthalten schon aus funktionellen Gründen Chlorid, da sie Chlor ausscheiden bzw. resorbieren (SCHÜTTE).

Von den Verfechtern der Chloridmethode wird die übereinstimmend beobachtete Diskrepanz zwischen (kleinerem) Inulin-Raum und Chlorid-Raum damit erklärt, daß das Inulin wegen der Größe seiner Moleküle überhaupt nicht oder zu langsam in das Bindegewebe des EZR eindringen könne. Nach BERGER und Mitarbeiter (n. KÜHNS, 61a) verhält sich der Inulin-Raum zum Chlorid-Raum wie 1:1,5. Auf die Rolle des Zeitfaktors bei den Messungen mit den verschiedensten Substanzen weisen COTLOVE und NICHOLS und Mitarbeiter hin. So ist der Inulin-Raum nach 24 Std. dem Chlorid-Raum bis auf 95 % angenähert (24).

Die Ansicht, daß das Chlor-Ion im Muskel praktisch vollständig extrazellulär erscheine, ließ sich durch zahlreiche praktische, experimentelle und klinische Arbeiten bestätigen. So konnte CONWAY (1947) mit Hilfe des Donnan'schen Gesetzes nachweisen, daß bei einer negativen Ladung der IZF und bei einem intrazellulären pH von etwa 5,0 die IZF nur ganz geringe Chloridspuren enthalten kann. Nach MANERY macht die große Differenz zwischen dem niedrigen Chloridgehalt der Skelettmuskulatur und dem erheblich höheren des umgebenden Milieus eine ins Gewicht fallende zelluläre Cl-Konzentration unwahrscheinlich (73). FISCHER fand einen genauen Parallelismus im normalen Skelettmuskel zwischen Chlorid-Gehalt und Kollagengehalt (37). Nach DEAN verhält sich der Chloridgehalt im Muskel proportional dem Faserumfang. Aus beiden Befunden kann geschlossen werden, daß das Chlorion an der Faseroberfläche sitzt und nicht im Faserinnern (30). Eine Reihe weiterer namhafter Autoren auf dem Gebiet des Elektrolytstoffwechsels, wie ELKINTON, GAMBLE, PETERS, MUDGE und SELDIN vertreten auf Grund ihrer Untersuchungen ebenfalls die Gleichsetzung von Extrazellulärraum und Chloridraum im Skelettmuskel (5, 3, 78, 81, 97).

Demgegenüber nehmen HARRISON, DARROW und YANNET, HASTINGS und EICHELBERGER, FENN und COBB und MANERY (51, 124, 50, 73) einen fixen intrazellulären Chloridanteil an, der etwa bei 1 mval. pro 100 g Muskeltrockengewicht liegen soll. Eine entsprechende Korrektur gibt CORT in der Formel zur Berechnung des EZF-Volumens an, indem er von dem gemessenen Gewebschlorid 1 mval. subtrahiert (23). Wenn auch unter unphysiologischen Bedingungen, so konnten BOYLE und CONWAY doch indirekt die Durchlässigkeit der Muskelzellmembran für Cl- beweisen (zit. nach CRETIUS), während YANNET und DARROW den intrazellulär nachgewiesenen Chloridanteil für nicht diffundierbar hält (124). Mit der Annahme eines geringfügigen Chloridgehaltes der Muskelzelle bliebe der Wert der Chloridraummethode für praktische Zwecke, bei denen weniger Absolutwerte als Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen interessieren, unbestritten, wenn die Forderung nach der Konstanz des Chloridgehaltes erfüllt wäre. Für unsere Fragestellung hieße dies aber: Wird unter dem Einfluß des operativen Traumas, auf welche Weise auch immer, die Membran der Muskelzelle für das Chlorion durchgängig oder vermehrt durchgängig?

FISCHER und Mitarb. konnten im Tierversuch nachweisen, daß nach Nerven- oder Sehnendurchschneidung Chlor den EZR via IZR verläßt, wobei nach Nervendurchschneidung die Fasermembran des Skelettmuskels zuerst für Cl, später erst für Na und Thiocyanat durchlässig wurde. Nach Sehnendurchtrennung erfolgte der Verlust der selektiven Permeabilität sehr rasch. Daraus leitet FISCHER ab, daß im geschädigten Muskel der Chlor-Raum nicht gleich EZR, sondern EZR plus dem Teil des IZR sei, in dem Cl entsprechend der Plasmakonzentration gelöst sei (37).

DULCE und GÜNTHER fanden nach Adrenalektomie, Ovarektomie, Hodenentfernung und in der Schwangerschaft im Tierversuch eine Zunahme des Chlorids im quergestreiften Muskel. Nach Gaben von Aldosteron und Testosteron dagegen blieben die intrazellulären Cl-Konzentrationen unbeeinflußt. Die Autoren vermuten, "daß es in Zellen einen von der Kationenpumpe unab-

hängigen Regulationsmechanismus für das Cl gibt. Ein Eindringen von Cl in die Zelle wäre im Austausch gegen HCO_3^- und PO_4^{--} entsprechend der Elektroneutralität möglich". Dabei könnte die hormonelle Beeinflußbarkeit des zellulären Cl-Gehaltes die Folge humoral ausgelöster Veränderungen des zellulären Phosphatstoffwechsels sein (31b).

Die angeführten experimentellen Ergebnisse weisen also auf die Möglichkeit hin, daß der intrazelluläre Chlorid-Gehalt der Muskulatur sich sowohl infolge direkter lokaler Traumatisierung, als auch infolge hormoneller Störungen verändern kann. Wenn auch diese aufgrund besonderer experimenteller Anordnungen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die uns interessierenden Verhältnisse bei einer Operation übertragen werden können, vermögen sie doch immerhin den Wert der Chloridmethode bestreitbar zu machen. Es muß deshalb hier betont werden, daß unsere eigenen Ergebnisse im Hinblick auf die noch unentschiedene Frage der Berechtigung der Chloridmethode zur Bestimmung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens diskutiert werden müssen.

VI. Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten insgesamt 30 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Mainz, die sich einer gynäkologischen Operation der Schweregrade II und III bzw. 4 bis 9 (nach MOORE) unterziehen mußten. Die Frauen befanden sich im Alter zwischen 28 und 65 Jahren bei einem mittleren Lebensalter von etwa 45 Jahren. Die Dauer des Eingriffs betrug 1/2 Stunde bis 3 Stunden, im Mittel 90 Minuten. Während des Eingriffs wurden bei allen Fällen durchschnittlich 500 ml Sterofundin (Fa. B. Braun) in etwa der Hälfte der Fälle zusätzlich 500 ccm Konservenblut und/oder 500 ccm Macrodex (6 %ig) infundiert. Bei allen Operationen wurde das gleiche Narkoseverfahren (Intubationsnarkose, Trapanal, Lachgas-Sauerstoffgemisch, Muskelrelaxantien) angewendet mit Ausnahme der beiden Mastektomien, bei denen keine Relaxantien gegeben wurden.

Die Stoffwechsellage der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation darf als normal bezeichnet werden. Keine der Frauen litt unter einer manifesten Nierenerkrankung oder an Diabetes und in keinem der Fälle bestand eine Kachexie. Es wurden nur solche Frauen ausgesucht, bei denen sicher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden konnte.

Das zu untersuchende Muskelgewebe wurde jeweils zu Beginn sowie am Ende des operativen Eingriffes durch Scherenschlag aus dem M. rectus abd. bzw. dem M. pectoralis maior entnommen. Gleichzeitig mit der ersten Gewebsentnahme erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung der Serumelektrolytwerte.

Die Analyse von Natrium und Kalium im Muskelgewebe wurde nach der von KÜHNS und MÜLLER (61a) angegebenen Methode ausgeführt, die einfacher als die der feuchten und trockenen Veraschung ist und eine geringere Fehlerbreite aufweisen soll.

Das frisch entnommene Gewebe wurde peinlichst genau von anhaftendem Fett- und Bindegewebe befreit und bluttrocken so-

fort eingewogen. Dann ließen wir das Material im Trockenschrank bei etwa 90° C bis zur Gewichtskonstanz eintrocknen (ungefähr 72 Std). Nach Abkühlen im Exsiccator erneute Einwaage. Aus der Differenz Frischgewicht minus Trockengewicht, bezogen auf das Frischgewicht, wurde der Wassergehalt des Muskels errechnet.

100 mg des im Mörser zu Pulver zerriebenen getrockneten Gewebes wurden nun in einem 20 ml Meßkölbchen eingewogen. Nach Hinzufügung von 8 ml Aqua bidest. ließen wir es einige Tage stehen, wobei in der Zwischenzeit das Meßkölbchen häufiger geschüttelt wurde. Dann füllten wir bis zur Marke 20 mit Aqua bidest. auf und zentrifugierten zweimal bei 4000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang. Die nach dem ersten Filtrieren überstehende Flüssigkeit wurde abgekippt, der Rückstand verworfen. Von der klaren Lösung stellten wir zur Natrium- und Kaliumbestimmung eine weitere Verdünnung 1:10 her, die zur flammenphotometrischen Messung benutzt wurde.

Die Messungen wurden mit dem Flammenphotometer der Firma Zeiss ausgeführt (Na 587 μ m, K 767 μ m).

Als Vergleichslösung diente eine Lösung, die zur Natrium-Bestimmung 40 mg% Na und 320 mg K, zur Kalium-Bestimmung 40 mg% K und 100 mg% Na enthält. Beide Lösungen wurden wiederum aus Stammlösungen hergestellt. Zur Bereitung der Stammlösung wurden 1,0167 g NaCl puriss. (im Trockenschrank trokken gehalten) in 1000 ml Aqua bidest. aufgelöst. Entsprechend wurden zur Herstellung der K-Eichlösung 0,7628 g KCl puriss. in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. Mit Hilfe dieser Eichlösungen wird die Durchlässigkeit B im Flammenphotometer ermittelt. Dabei erhält man über eine geometrisch gesteigerte Verdünnungsreihe für Na und K jeweils eine Eichkurve, nach der man die der Durchlässigkeit entsprechenden mg-Werte direkt ablesen kann. Diese wurden dann in mval (=Millivalenz = Milliäquivalent) umgerechnet.

Die Eichkurven wurden wie folgt angelegt:

A) Es wurden hierbei Parameter berücksichtigt, d.h. die Na-Kurve wurde in Gegenwart der mittleren K-Konzentration im Gewebe, die K-Kurve in Gegenwart einer mittleren Na-Konzentration aufgestellt. Es wurden eine Reihe von Verdünnungen in geometrischer Steigerung hergestellt, die Dichten gemessen und auf Millimeterpapier aufgetragen.

Na-Kurve:

0,5 ml	A +	8 ml	B ---	100 =	2	mg%	Na +	320	mg%	K
1,0 "	A +	8 "	" ---	" =	4	"	"	"	"	"	"
1,5 "	A +	8 "	" ---	" =	6	"	"	"	"	"	"
2,0 "	A +	8 "	" ---	" =	8	"	"	"	"	"	"
2,5 "	A +	8 "	" ---	" =	10	"	"	"	"	"	"
10 "	A +	8 "	" ---	" =	40	"	"	"	"	"	"

Diese letzte Verdünnung dient bei jeder Messung als Vergleichslösung. Die Kurven gelten bei einer Verdünnung von 1:10.

Kalium-Kurve:

10 ml B + 25 ml A --- 100 = 40 mg% K + 100 mg% Na
Diese Lösung diente bei allen Messungen als Vergleichslösung

1 ml	B +	25 ml	A ---	100 =	4	mg%	K +	100	mg%	Na
2 "	B +	25 "	A ---	100 =	8	"	K +	100	"	Na
3 "	B +	25 "	A ---	100 =	12	"	K +	100	"	Na
4 "	B +	25 "	A ---	100 =	16	"	K +	100	"	Na
5 "	B +	25 "	A ---	100 =	20	"	K +	100	"	Na
6 "	B +	25 "	A ---	100 =	24	"	K +	100	"	Na
7 "	B +	25 "	A ---	100 =	28	"	K +	100	"	Na

Die Berechnung wird folgendermaßen durchgeführt (Beispiel): Das Gewebe ist in 20 ml gelöst; in 1 ml wird der Na-bzw. K-Gehalt bestimmt. Gefunden werden z.B. 4,4 mg%.

1 ml --- 4,4 mg% Na, d.h.	in 100 ml	sind	4,4	mg Na
	in 1 ml	"	0,044	mg Na
	in 20 ml	"	0,88	mg Na
	in 1 g	"	0,88	mg Na
	in 100 g	"	88	mg Na

Analog erfolgt die Berechnung von Kalium

Bei der flammenphotometrischen Bestimmung von Na und K wurde jeweils aus drei Meßwerten ein Mittelwert errechnet, um die durch das Gerät bedingten Schwankungen auszugleichen.

Durch die Zerstäubung von H_2O wurde die Auswirkung des Flammenuntergrundes ermittelt und der sogenannte "Wasserwert" bestimmt. Dieser wurde sowohl bei Messung der Eichlösung als auch bei den Analysen selbst in Abzug gebracht.

Die Bestimmung des Chlors im Gewebe:

Sie erfolgt wie die im Serum titrimetrisch entsprechend der nach RUSZNYAK abgewandelten Volhard-Methode. Dabei wird das Chlor nach Zerstörung des Eiweißes durch Erhitzen (60 Min.) mit konz. HNO_3 mit n/50 $AgNO_3$ als AgCl ausgefällt und der Überschuß an $AgNO_3$ mit Ammoniumrhodanid titriert. Dabei entsprechen 1 ml n $AgNO_3$ = 1 Mol Cl = 0,35457, oder Verbrauch an NH_2 SCN mal 0,607 = mg% Chlor.

Die Berechnung des Gehaltes bzw. der Konzentration des extra- und intrazellulären Wassers sowie des Kaliums und Natriums erfolgte nach folgenden, auf HASTINGS und EICHELBERGER zurückzuführenden, bei KÜHNS angegebenen Formeln (54, 62d):

Extrazell.Muskelwasser = $H_2O_{e/kg} = \frac{Cl_{Mt} \cdot 1000}{Cl_S \cdot 1,04}$
(in g/kg Trockensubst.)

Intrazell.Muskelwasser = $H_2O_{i/kg} = H2O_{Mt/kg} - H_2O_{e/kg}$
(in g/kg Trockensubst.)

Extrazell.Muskel-K (Na)-Geh.
(in mval/kg Trockensubst. $= K_{e/kg} = K_S \cdot 0{,}95 \cdot \frac{H_2O_{e/kg}}{1000}$

Extrazell.Muskel-K (Na)-Konz.
(in mval/l extrazell.Wasser)
$= K_{e/l} = K_S \cdot 0{,}95$

Intrazell.Muskel-K (Na)-Gehalt
(in mval/kg Trockensubst.)
$= K_{i/kg} = K_{Mt/kg} - K_{e/kg}$

Intrazell.Muskel-K (Na)-Konz.
(in mval/l intraz. Wasser)
$= K_{i/l} = \frac{K_{i/kg}}{H_2O_{i\ kg}} \cdot 1000$

Durch direkte Messungen stehen dabei schon die Serumwerte für Cl, K und Na zur Verfügung, außerdem der Gesamtgehalt an Cl, K und Na im Gesamt-Muskel. Die Bestimmung des Muskel-Gesamtwassers ergibt sich folgendermaßen:

$$H_2O_{Mt} = \frac{\text{Muskelfrischgewicht minus Muskeltrockengewicht}}{\text{Muskeltrockengewicht}} \cdot 1000$$

Die extrazellulären Elektrolytkonzentrationen lassen sich mit Hilfe eines Donnan-Faktors aus den Serumkonzentrationen berechnen: $K\ (Na)_e = K\ (Na)_S \cdot 0{,}95$. Für Chlor beträgt der Faktor 1,04, also $Cl_e = Cl_S \cdot 1{,}04$.

Die statistische Sicherung der Gruppenunterschiede wurde nach der t - Verteilung von FISHER durchgeführt. Die Feststellung der Standardabweichung der Mittelwerte erfolgte dabei nach der Formel

$$S = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - \left(\frac{\Sigma x}{n}\right)^2}{n-1}} \quad ; \quad S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad .$$

Eine Signifikanz war gegeben, wenn p = 0,05 und kleiner.

Da wir, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer im Labor der Mainzer Frauenklinik unter Herrn Professor Friedberg unter gleichen Bedingungen durchgeführten Versuchsreihe, bei jeweils 10 Stichproben keine signifikante Veränderung der Serumkonzentrationen für Na, K und Chlor feststellen konnten, verzichteten wir sowohl mit Rücksicht auf die schwerkranken Patienten als auch aus labortechnischen Gründen auf eine postoperative Serumelektrolytbestimmung und verwendeten die praeoperativ ermittelten Werte zur Berechnung der intra- und extrazellulären Ionenverteilung auch nach Operation. Die vor dem Eingriff bestimmten Elektrolytkonzentrationen sind in Tab. 2 angeführt.

Besprechung der Tabellen

In Tabelle 1 sind die untersuchten Patientinnen nach Alter, Diagnose, Art der Operation und Dauer des Eingriffes angeführt.

Die jüngste Patiention war 28 Jahre, die älteste 65 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre. Das Alter ist insofern von Bedeutung, als damit die Toleranz gegenüber Flüssigkeitsverlusten abnimmt. Auch soll der Chloridgehalt der Muskeln sich mit zunehmendem Alter verringern (FISCHER). Ebenfalls wird im Greisenalter eine Zunahme des Plasma-Kaliums beobachtet (62c).

Unter den Diagnosen finden sich 16 Carzinome, also die Hälfte der Fälle. Davon waren 2 Mamma-Carzinome, 1 Ovarial-Ca., bei den übrigen 13 handelte es sich um Collum-Carzinome. Von diesen befanden sich drei im Stadium II, die anderen im Stadium I. Bis auf eines wurden alle Collum-Carzinome nach MEIGS-WERTHEIM operiert. Nach den von MOORE angegebenen Schweregraden rangieren diese Eingriffe 13 mal unter Grad 9, einmal unter Grad 8, 5 mal unter Grad 5, 7 mal unter Grad 4 und 1 mal unter Grad 3. Die Implantation des Ureters darf schon auf Grund der relativ langen Dauer der Operation von 115 Minuten vielleicht dem

Schweregrad 7 zugerechnet werden. Da außer der Schwere des Eingriffs, gemessen am Umfang der Gewebsdestruktion, sicher auch die Dauer des Eingriffs von Bedeutung ist, wurde diese ebenfalls jeweils angegeben. Die Dauer der Narkose wurde dabei nicht berücksichtigt. - Es zeigt sich, daß die Dauer der Operationen zwischen 35 (Adnexexstirpation) und 210 Minuten (Meigs-Wertheim) stark variiert. Bei einer mittleren Operationsdauer von 1 1/2 Stunden darf man sagen, daß es sich insgesamt um schwere Eingriffe gehandelt hatte.

Schwere Komplikationen wie Schock und länger dauernder Kreislaufkollaps ereigneten sich intra operationem nicht. Größere Blutverluste wurden sofort durch Blutkonserven und Macrodex substituiert.
Im übrigen erhielten alle Patienten vom Beginn der Narkose an durchschnittlich 500 ccm einer Infusionslösung, in der die Elektrolyte im Verhältnis ihrer Serum-Konzentrationen enthalten waren (Sterofundin der Firma Braun). Sterofundin enthält in 1000 ml: 141,0 mval Na^+
5,0 mval K^+
110,0 mval Cl^-,
neben Mg, Ca, Acetat und Lactat.
Es muß hier betont werden, daß wir keine NaCl-Lösungen verabreichten, deren tiefgreifender Einfluß auf den Elektrolythaushalt ja genügend bekannt (KÜHNS, RANDALL, ELIEL, HERKEN u.a.) und deren eliminierende Wirkung auf das Zell-Kalium sehr wahrscheinlich ist.

Untersuchungsergebnisse

Die Tabelle 3 gibt in den ersten beiden Spalten den Gesamt-Wassergehalt der untersuchten Muskulatur in Gewichtsprozenten bezogen auf Trockengewebe an. Der gefundene Durchschnittswert von 74,7 % (praeoperativ) entspricht gut den Angaben der Literatur (KÜHNS, CRETIUS).

Der Vergleich der praeoperativen Werte mit den postoperativen zeigt eine geringe mittlere Zunahme um 1,3 Gew. %, die statistisch nicht signifikant ist.

Spalte 3 und 4 geben den Wassergehalt des Gesamtmuskels in Gramm pro kg Trockensubstanz wieder. Auch diese Zahlen stimmen mit den von CORT (beim Menschen) und KÜHNS (bei Labortieren) gefundenen überein. Die postoperative Zunahme beträgt im Mittel 226,47 g/kg Trockensubstanz, entsprechend einer prozentualen Zunahme von 7,5 % und konnte bei einer Standardabweichung von 56,6 bzw. 50,8 statistisch nicht gesichert werden ($p = 0,3$).

Die in Spalte 5 und 6 erscheinenden Natriumwerte des Gesamtmuskels liegen mit durchschnittlich 107,3 mval/kg Trockensubstanz für die Vorperiode tiefer als die von DIECKMANN, POTTINGER und CRETIUS angegebenen. Auffallend ist hier die im Vergleich zu CRETIUS (11,3) deutlich kleinere statistische Streubreite (3,7). Der von uns gefundene postoperative Wert für das Gewebenatrium liegt demgegenüber oberhalb der oberen Grenze der von den genannten Autoren ermittelten Werte. Die mittlere Zunahme von 26,7 mval ist statistisch sehr gut gesichert. ($p < 0,001$).

Unsere Kaliumwerte des Gesamtmuskels (Tab. 3, Spalte 7 und 8) entsprechen fast genau den Angaben CRETIUS', RODECKS und DIECKMANNS, auch bezüglich der Fehlerbreite. Wir fanden zu Beginn der Operation einen Kaliumgehalt des Gesamtmuskels von

322,1 mval/kg Trockensubstanz. Am Ende des operativen Eingriffs zeigte sich eine geringgradige, nicht signifikante Zunahme um 3,43 mval pro kg ($p = 0,5$).

Die von uns für den Gesamtmuskel ermittelten Werte für Chlorid (Tabelle 3, Spalte 9 u. 10) liegen, wenn man unseren praeoperativen Wert von durchschnittlich 77,4 mval/kg heranzieht, im Mittel etwas tiefer als bei CRETIUS, der 85,5 mval/kg fand, entsprechen aber etwa den Angaben MOKOTOFFS (zit. nach CRETIUS). Der aus prae- und postoperativen Werten sich ergebende Durchschnitt von 90,7 mval/kg liegt jedoch unter Berücksichtigung der Mittelwertsabweichungen noch im Bereich der Angaben CRETIUS'.

Die postoperative Vermehrung des Gesamtgehaltes an Chlorid im Muskel von 77,41 mval/kg um 26,63 auf 104,04 mval Trockensubstanz erwies sich als statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Diese Zunahme des Chlorids kann unter der von uns gemachten Voraussetzung, daß auch postoperativ der EZR= Chlorid-Raum ist, als Ausdruck der Vergrößerung des extrazellulären Raumes in der untersuchten Muskulatur gedeutet werden.

Die Tabelle 4 gibt die intra- und extrazelluläre Verteilung von Wasser, Natrium und Kalium im Muskel zu Beginn und am Ende der Operation wieder. Die Einzelwerte wurden nach der oben angeführten Formel nach KÜHNS gewonnen.

Tabelle 4

Die Spalten 1 und 2 der Tabelle 4 zeigen mit Ausnahme der Nr. 2 in allen Fällen eine Zunahme des extrazellulären Wassergehaltes am Ende der Operation. In zwei Fällen betrug die Zunahme mehr als das Doppelte des Ausgangswertes. Eine Beziehung zur Dauer und Schwere der Operation wie auch zu sonstigen klinischen Daten läßt sich dabei nicht aufzeigen, da diese Beziehungsfaktoren stark differierten. Die Einzelwerte waren praeoperativ zwischen 483,58 und 1229,24 g/kg, postoperativ zwischen 496,48 und 1505,82 g/kg gestreut. Die mittlere Zunahme

gegenüber der Vorperiode betrug 249,01 g/kg Trockengewicht.

Wie nach den für das extrazelluläre Wasser erhaltenen Werten schon bei Vergleich mit dem Verhalten des Gesamtwassers zu erwarten war, verhält sich das intrazelluläre Wasser mit einer geringfügigen Verminderung um 30,96 g/kg von 2261,56 auf 2230,60 g/kg statistisch uncharakteristisch. Bei Betrachtung der Einzelwerte läßt sich in der Hälfte der Fälle eine Zunahme, in der anderen Hälfte eine Abnahme des intrazellulären Wassergehaltes erkennen. Die von uns bestimmten Werte für den extra- und intrazellulären Wassergehalt entsprechen den Angaben KÜHNS'.

Die ebenfalls in der Tabelle 4 aufgeführten Einzelwerte für den extrazellulären Natriumgehalt des Muskels liegen zwischen 67,48 und 168,41 mval/kg zu Beginn der Operation bei einem Mittelwert von 99,16 mval/kg Trockensubstanz und einer Standardabweichung von 5,2. Der Vergleich mit den postoperativen Werten zeigt mit Ausnahme zweier Fälle (Nr. 26 und 28) eine Zunahme des Natriumgehaltes der EZF, die in 3 Fällen sogar das Doppelte des Ausgangswertes betrug. In den beiden Ausnahmefällen mit Abnahme des extrazellulären Na überstieg dagegen diese noch nicht 10 % der praeoperativen Zahl. Die mittlere Vermehrung des Natriumgehaltes der EZF im Muskel belief sich um 34,1 mval auf 133,27 mval/kg und erwies sich statistisch als hoch signifikant ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung der die intrazellulären Natriumgehalte wiedergebenden Spalten 7 und 8 der Tabelle 4 fällt auf, daß in 10 der praeoperativen und 14 der postoperativen Fälle keine Zahlenangaben erscheinen (Zeichen 0). Hier ergab sich jeweils ein negativer, also irrealer Wert. Dies Ergebnis erklärt sich folgendermaßen:

Der intrazelluläre Na-Gehalt berechnet sich nach der oben angegebenen Formel als $Na_{Mt/kg}-Na_{e/kg}$, wobei sich der Subtrahend aus der Na-Serumkonzentration mal Donnanfaktor und dem Bruch $\frac{Cl_{Mt} \cdot 1000}{Cl_S \cdot 1,04}$ ($= H_2/O_e$)
ableitet. Ist nun die Voraussetzung des Chloridraumes als extrazellulärem Raum unkorrekt, d.h. ist der wirkliche, anatomische EZR kleiner, so muß der Quotient des genannten Bruches und damit $Na_{e/kg}$ zu groß werden. Dadurch kann es dann zu negativen, unmöglichen Resultaten für den intrazellulären Natriumgehalt im Muskel kommen. Das gleiche gilt für die Ergebnisse bei der Bestimmung der intrazellulären Na-Konzentration.

CORT und FENCL haben eine Korrektion $Cl_{Mt/kg}$ - 10 für den fixen intrazellulären Chloridanteil empfohlen, die sich auf die Befunde von HARRISON, DARROW und YANNET, FENN und COBB stützt, wonach sich Cl in rel. konstanter Menge von etwa 10 mval pro kg/Mt intrazellulär im Muskel befindet. Wir führten nun eine Nachberechnung unter Berücksichtigung dieser Korrektion bei den Fällen mit negativem Na_i durch und erhielten tatsächlich in 6 von 10 praeoperativen Fällen und in 8 von 14 postoperativen Fällen positive Werte.
Die von uns für den <u>intrazellulären Natrium-Gehalt</u> gefundenen Werte 11,9 bzw. 9,5 mval Na/kg Trockensubstanz liegen auch weit unter dem von CORT genannten Wert von 24 mval/kg Trockensubstanz, eine Differenz, die sicher zum größten Teil zu Lasten unseres Berechnungsmodus geht. Trotz dieser als Absolutwerte nicht zutreffenden Ergebnisse für den intrazellulären Natrium-Gehalt zeigen sie doch ein Verhalten, das der Veränderung des extrazellulären Natrium-Gehaltes zumindest nicht widerspricht: Der eindeutigen Zunahme des extrazellulären Gehaltes entspricht eine nicht gesicherte Abnahme, also ein uncharakteristisches Verhalten des intrazellulären Gehaltes an Natrium. Auf Grund der Parallele mit dem ebenfalls signifikanten Anstieg des Chlorgehaltes ist die Zunahme des extrazellulären Natrium-Gehaltes im Zusammenhang mit jenem

befriedigend mit einer Vergrößerung des EZR zu erklären. Eine Bestätigung findet diese Erklärung in dem Verhalten der extrazellulären und intrazellulären Natriumkonzentrationen, die beide ohne statistisch gesicherte Veränderungen blieben (Tab. 5).

Die aus der Tabelle 4 ersichtlichen Einzelwerte für den extra- und intrazellulären K-Gehalt liegen unter den entsprechenden Angaben CORTS, der für den extrazellulären K-Gehalt 5,0 mval/kg, für den intrazellulären Gehalt 450 mval/kg nennt, während wir 3,2 und 4,2 mval bzw. 319 und 321 mval/kg fanden. Dagegen stimmen unsere Werte gut mit den Resultaten CRETIUS' überein, die mit Hilfe derselben Methodik gewonnen wurden. Allgemein stellt man fest, daß die Angaben der Literatur eine große Streubreite aufweisen, die wahrscheinlich auf die unterschiedliche Aufarbeitung des Materials (trockene oder feuchte Veraschung), Eichkurven mit oder ohne Verwendung eines Parameters, andere Berechnungsmethoden u.a. zurückzuführen ist.

Bezüglich der negativen, mit "0" bezeichneten Einzelergebnisse der Tabelle 5 gilt das bereits oben Besprochene.

Ein Vergleich der Einzelwerte für den intrazellulären Natrium-Gehalt mit den Angaben für die zellulären Na-Konzentrationen ergibt ein durchgängig paralleles Verhalten (Tab. 5). Statistisch liegt jedoch die Abnahme der Na-Konzentration bedeutend näher der Signifikanzgrenze ($p = 0,1 - 0,05$), so daß also die Abnahme der Konzentration die des Gehaltes übertrifft. Bei praktisch konstant bleibenden i.z. Na-Gehalt würde dies aber eine Verdünnung des IZF durch Eintreten extrazellulären Wassers bedeuten. Wie wir aber schon gesehen haben, hat das Zellwasser eher abgenommen. Hier macht sich abermals die Fragwürdigkeit der Berechnungsmethode bemerkbar. Die Resultate für die i.z. Na-Konzentration müssen also mit ebenso großer Zurückhaltung beurteilt werden wie die des Na-Gehaltes.

Die Angaben für die intrazellulären Kalium-Konzentrationen (dargestellt in Tab. 5) entsprechen mit durchschnittlich 142 bzw. 145 mval/l gut den Werten der Literatur (MUDGE, KÜHNS). Sie weisen eine große Streubreite auf (zwischen 102 und 165 mval praeoperativ, bzw. zw. 116 und 196 mval postoperativ). Im Einzelfall betrug die größte postoperative Zunahme 63 mval/l, entsprechend 62 % des Ausgangswertes. 16 Fällen mit Zunahmen stehen 14 mit Abnahme der intrazellulären K-Konzentration gegenüber. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt eine leichte Zunahme um 3,4 mval/l ($p = 0,6$), also ein paralleles Verhalten mit dem zellulären Kalium-Gehalt.

In den Tabellen 6 und 7 sind die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen noch einmal zusammengestellt. Das Symbol + gibt an, daß die Differenz zwischen dem bezeichneten Wert und dem der Vorperiode statistisch gesichert ist.

Es lassen sich also folgende Veränderungen feststellen: Signifikante Zunahme des Chloridgehaltes im Gesamtmuskel zusammen mit einer signifikanten Zunahme des Natrium-Gehaltes sowohl im Gesamtmuskel als auch in dessen extrazellulärer Phase (in allen Fällen $p < 0,001$). Der Wassergehalt des Gesamtmuskels und der EZF nehmen parallel zu, jedoch konnte diese Vermehrung statistisch nicht gesichert werden; sie ist aber in Anbetracht der großen Streubreite bei $p = 0,3$ diskutierbar. Das extrazelluläre Kalium zeigt ebenfalls eine, wenn auch nicht gesicherte, Zunahme.

Die intrazellulären Veränderungen sind insgesamt wenig ausgeprägt und uncharakteristisch. Lediglich die Zunahme der intrazellulären Na-Konzentration kam mit einem p von 0,1 - 0,05 nahe an die untere Signifikanzgrenze heran, doch ist dies Ergebnis aus den weiter oben erläuterten Gründen mit großer Zurückhaltung zu beurteilen.

Unter der Voraussetzung, den extrazellulären Raum mit dem Chloridraum gleichsetzen zu können, darf man also sagen, daß durch eine Operation eindeutige Veränderungen in der ionalen Zusammensetzung nur in der extrazelluläaren Phase des untersuchten Muskels, d.h. im Interstitium stattgefunden haben, dessen Volumen vergrößert worden ist. Offenbar handelt es sich dabei um eine isoosmotische Expansion der EZF, da gleichzeitig der Na- und Cl-Gehalt zunehmen. Demgegenüber ist die Konstanz des zellulären Elektrolyt- und Wasserbestandes auffallend. Dies läßt auf eine weitgehende Unabhängigkeit der IZF von der EZF schließen. Bemerkenswert ist vor allem auch, daß keine Verschiebungen im Sinne einer sog. "Transmineralisation", also eines zellulären K-Verlustes bei Na-Gewinn, erfolgt sind.

Seit den Untersuchungen HARRIS', die erstmals eine enge Verknüpfung des Natrium- mit dem K-Transport an der Zellmembran wahrscheinlich machten, ist es üblich als Maß für den aktiven Transport von Na und K den Na/K-Quotienten zu verwenden.
Erhöhung des Na/K-Quotienten bedeutet Inaktivierung, Erniedrigung, Aktivierung des aktiven Ionentransportes.

Für den Rectusmuskel fanden wir praeoperativ einen Na/K-Quotienten von 0,035, postoperativ einen solchen von 0,027, also eine Abnahme des Quotienten. Das heißt also, daß unter der Operation eine Aktivierung des aktiven Na/K-Transportes erfolgt ist. Wir haben den Gruppenunterschied nicht nachgeprüft, doch widerspricht allein schon die Richtung der Veränderung der Annahme einer "Transmineralisation".

Tabelle 1

Klinische Daten zu den untersuchten Fällen

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Operation	Dauer (in Min.)
1.	M.K.	53	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	145
2.	B.K.	46	Endometriose re. Ovars m. Adhäsionen	Exstirp.d.re.Adnexe Lösung d. Adhäsionen	40
3.	A.R.	49	Ureterstenose	Implant. i.d. Blase	115
4.	E.R.	32	Ovarialcyste,benign.	Exstirp. d. Cyste	35
5.	M.W.	32	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	145
6.	E.D.	41	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	150
7.	K.H.	49	Benign. cyst. Ov.-Tu.	Exstirp.einseit.Adnexe	45
8.	K.W.	39	Uterus myomatosus	Abdom. Totalexstirp.	60
9.	H.M.	46	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	210
10.	E.K.	35	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	130
11.	A.Sch.	32	Pluricyst.Ov.-Tu.	Adnexexstirp.einseitig	60
12.	K.F.	33	Teercyste li. Ovar und Adhäsionen	Adnexexstirp. links Lösung d. Adhäsionen	50
13.	M.W.	28	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	140
14.	E.O.	36	Retrofl.uteri,Cyst. Ovar li.	Baldy.Keilresektion Prophyl.Appendektomie	65
15.	M.R.	45	Uterus myomatosus	Abdom. Totalexstirp. Exstirp. re. Adnexe	65
16.	G.W.	45	Cervixmyom	Abdom. Totalexstirp.	50
17.	K.S.	65	Ov.-Tu. u. Myom	Abdom. Totalexstirp. Exstirp. d. re. Adnexe	50
18.	H.F.	52	Collum-Ca. II°.	Wertheim-Meigs	140
19.	I.B.	45	Uterus myomatosus	Abdom. Totalexstirp.	125
20.	A.M.	43	Malign. Ov.-Tumor	Abd.Totalexst. unter Mitnahme der Adnexe	60
21.	M.F.	41	Benign. Ov.-Tumor	Exstirp.d.li. Adnexe	60
22.	H.H.	40	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	150
23.	E.B.	32	Collum-Ca. II°.	Wertheim-Meigs	140
24.	J.L.	48	Collum-Ca. I°.	Wertheim	90
25.	M.S.	53	Totalprolaps	Ventrifixation n. Kocher	65
26.	A.M.	38	Collum-Ca. II°.	Wertheim-Meigs	130
27.	K.R.	61	Mamma-Ca.	Mamma-Radikalop.	115
28.	G.W.	43	Collum-Ca. I°	Wertheim-Meigs	135
29.	E.W.	50	Mamma-Ca.	Mamma-Radikalop.	105
30.	K.M.	56	Collum-Ca. I°.	Wertheim-Meigs	140

Tabelle 2

Serumelektrolytwerte vor der Operation

Nr.	Natrium mval/l	Kalium mval/l	Chlor mval/l
1.	140,3	4,4	104,3
2.	139,6	4,7	93,0
3.	150,8	4,5	116,0
4.	156,0	4,0	117,3
5.	142,2	4,7	107,6
6.	136,0	4,6	99,2
7.	150,0	4,5	106,5
8.	139,5	4,8	95,1
9.	146,1	4,3	106,5
10.	134,5	4,9	110,0
11.	139,8	4,7	97,6
12.	143,1	5,0	110,7
13.	137,3	4,5	107,4
14.	137,6	4,6	99,8
15.	153,4	4,0	90,0
16.	146,8	5,0	107,4
17.	132,3	4,9	97,8
18.	149,9	4,8	99,0
19.	146,1	5,0	98,9
20.	149,1	4,5	99,1
21.	152,8	4,4	109,5
22.	151,9	4,6	116,3
23.	153,1	4,4	113,3
24.	139,8	4,7	88,7
25.	141,5	4,6	85,4
26.	141,0	4,7	90,8
27.	142,5	4,7	93,1
28.	140,6	4,9	105,6
29.	136,9	4,3	103,5
30.	155,7	5,2	112,0
$\bar{x}$	144,2	4,6	102,8
$S\bar{x}$	± 3,0	±0,3	± 1,5

Tabelle 3

Einzelergebnisse bei der Bestimmung des Muskelgesamtgehaltes an Wasser, Natrium, Kalium und Chlor vor und nach Operation

	Wasser				Natrium mval/kg T.		Kalium mval/kg T.		Chlor mval/kg T.	
	%-Gehalt		g/kg T.							
s	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	68,3	70,9	2157,00	2839,60	106,14	169,44	193,05	198,00	89,20	157,13
2.	75,2	76,1	2899,00	3065,00	107,18	104,20	327,06	333,00	58,00	53,10
3.	74,3	75,4	3029,00	3290,00	99,37	148,73	323,97	316,95	96,25	146,39
4.	75,2	76,6	3018,00	3107,00	80,41	93,97	353,20	389,40	52,68	65,68
5.	75,1	78,8	3180,00	3316,90	109,12	182,22	344,10	268,21	96,30	161,05
6.	76,1	76,8	3044,00	3270,00	101,85	140,05	354,33	376,78	83,47	148,11
7.	75,3	76,4	3072,00	3357,00	103,08	132,68	350,74	346,24	76,48	98,78
8.	75,4	77,0	2525,90	2508,00	112,59	115,80	293,09	261,38	82,43	91,68
9.	71,6	71,5	3000,00	3480,00	128,92	150,07	343,14	350,51	81,55	126,22
10.	75,0	77,7	3088,00	3272,00	81,27	117,07	388,40	406,81	58,12	130,23
11.	75,5	76,6	3171,34	3284,00	155,82	179,66	299,54	324,89	131,47	145,82
12.	76,0	76,7	3374,00	3525,00	131,30	137,60	347,72	351,21	83,13	115,73
13.	77,1	77,9	3363,00	3318,00	111,59	135,42	366,13	359,01	74,45	91,00
14.	77,1	76,8	2937,00	3193,00	108,58	166,52	362,62	318,90	59,95	121,18
15.	74,6	76,1	3000,74	3407,00	107,71	119,84	311,20	317,82	69,37	96,56
16.	75,0	77,3	2917,00	3108,00	114,14	110,79	297,11	306,69	76,22	91,65
17.	74,5	75,6	2724,00	2772,00	105,79	94,35	290,33	301,57	58,49	63,39
18.	73,1	74,5	2338,00	2981,00	69,56	107,88	287,54	323,76	55,64	72,19
19.	70,0	74,8	3200,00	3708,00	121,67	154,64	333,31	330,00	91,31	97,06
20.	76,2	78,7	3625,00	3871,00	147,07	227,55	368,02	342,30	130,31	169,23
21.	78,8	79,5	2914,00	3098,00	115,75	120,89	310,60	320,23	58,94	88,18
22.	74,5	76,6	3144,00	3378,00	88,35	97,13	358,48	336,36	58,80	69,92
23.	75,9	77,1	2754,00	2741,00	89,65	116,01	313,27	289,13	60,12	79,24
24.	73,4	69,0	3085,00	3301,00	97,66	107,23	342,27	344,09	51,72	71,57
25.	75,5	76,7	2343,00	2808,00	75,92	94,59	277,66	320,05	55,24	64,21
26.	70,0	74,3	3084,00	3281,00	97,75	91,35	323,25	350,69	84,06	75,63
27.	76,6	76,8	3102,10	3264,00	87,99	160,46	263,88	327,30	69,74	140,83
28.	75,6	76,5	3063,00	3226,00	117,90	141,04	311,86	308,76	86,37	82,54
29.	75,4	76,6	3137,00	3367,00	143,46	161,21	318,41	352,10	124,08	131,44
30.	74,2	75,3	3173,00	3079,00	101,40	141,59	307,84	294,07	68,61	75,63
$\bar{x}$	74,7	75,7	2982,06	3208,53	107,29	133,99	322,07	325,54	77,41	104,04
Sx	0,4	0,4	56,32	50,8	3,7	5,9	6,6	7,2	4,0	6,2

Tabelle 4

Extra- und intrazellulärer Gehalt des Rectusmuskels an Wasser, Natrium und Kalium vor und nach Operation (Einzelergebnisse)

Nr.	Wasser (g/kg T.)				Natrium (mval/kg T.)				Kalium (mval/kg T.)			
	extrazellulär		intrazellulär		extrazell.		intrazell.		extrazell.		intrazellulär	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	834,02	1469,16	1322,98	1370,44	114,26	201,27	o	0	3,64	6,42	189,86	191,60
2.	542,30	496,48	2356,70	2568,45	74,29	68,02	32,9	36,2	2,36	2,17	324,70	330,83
3.	899,94	1368,75	2129,06	1921,25	123,29	187,52	0	0	3,93	5,98	320,04	310,95
4.	492,56	614,11	2525,50	2492,89	67,48	84,13	12,92	9,84	2,15	2,68	315,05	386,72
5.	900,40	1505,82	2279,60	1811,09	123,55	206,30	0	0	3,93	6,58	340,17	261,63
6.	780,44	1384,83	2263,56	1855,07	106,92	189,72	0	0	3,41	6,05	350,91	370,73
7.	715,09	923,59	2356,91	2433,41	97,97	126,53	5,11	6,05	3,12	4,04	347,62	342,20
8.	770,72	857,21	1755,18	1650,80	105,59	117,44	7,02	0	3,37	3,75	289,72	257,63
9.	762,49	1180,16	2237,50	2299,84	104,46	161,68	24,46	0	3,33	5,16	339,81	345,35
10.	543,23	1217,65	2544,77	2054,35	74,42	166,82	6,85	0	2,37	5,32	386,03	401,49
11.	1229,24	1363,42	1942,10	1920,58	168,41	186,79	0	0	5,37	5,96	294,17	318,93
12.	777,26	1082,10	2596,74	2442,90	106,49	148,25	24,81	0	3,40	4,73	344,32	346,48
13.	696,12	850,85	2666,88	2467,15	95,37	116,57	16,23	18,85	3,04	3,72	362,09	355,29
14.	560,53	1133,03	2376,47	2059,97	76,80	155,22	31,78	11,30	2,45	4,95	360,17	313,95
15.	648,61	902,84	2352,13	2352,13	88,86	123,69	18,85	0	2,83	3,95	308,37	313,87

Tabelle 4
(Fortsetzung)

	Wasser (g/kg T.)				Natrium (mval/kg T.)				Kalium (mval/kg T.)			
	extrazellulär		intrazellulär		extrazellulär		intrazell.		extrazell.		intrazell.	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
16.	712,66	856,93	2204,34	2251,07	97,63	117,40	16,51	0	3,11	3,74	294,00	302,95
17.	546,88	592,67	2177,12	2179,33	74,92	81,20	30,87	8,80	2,39	2,59	287,94	294,98
18.	520,23	674,98	1817,77	2306,02	71,27	92,47	0	15,41	2,27	2,95	285,27	320,91
19.	853,75	907,51	2346,25	2800,49	116,96	124,33	4,69	30,31	3,73	3,97	329,58	326,03
20.	1218,40	1582,30	2406,60	2280,70	116,93	216,78	0	10,77	5,32	6,91	362,70	335,39
21.	551,09	824,48	2362,91	2273,52	75,50	112,95	40,25	7,94	2,41	3,60	308,19	316,63
22.	549,78	654,40	2594,22	2723,60	75,32	89,52	13,03	7,61	2,40	2,86	356,09	333,50
23.	562,12	740,89	2191,88	2000,11	77,01	101,50	12,64	14,54	2,46	3,24	310,81	285,89
24.	483,58	669,18	2601,41	2631,82	66,25	91,68	31,32	15,55	2,11	2,92	340,16	341,17
25.	516,50	600,36	1826,50	2207,64	70,76	82,25	5,16	12,34	2,26	2,62	275,40	317,43
26.	785,96	707,14	2298,04	2573,86	107,68	96,88	0	0	3,43	3,09	319,82	347,60
27.	652,07	1316,76	2550,03	1947,64	89,33	180,40	0	0	2,85	5,75	261,03	321,55
28.	807,56	771,75	2255,44	2494,25	110,63	105,73	7,27	35,31	3,53	3,37	308,33	305,39
29.	1160,15	1228,96	1976,85	2138,04	158,94	168,37	0	0	5,07	5,37	313,34	346,73
30.	641,50	707,14	2531,50	2371,86	87,89	96,88	13,51	44,71	2,80	3,09	305,04	290,98
$\bar{x}$	723,83	972,84	2261,56	2230,60	99,16	133,27	11,87	9,51	3,16	4,25	318,89	321,15
$S\bar{x}$	37,1	57,6	68,8	58,1	5,2	8,0	2,2	3,0	0,1	0,2	7,8	7,3

Tabelle 5

Intrazelluläre Elektrolytkonzentrationen im Rectusmuskel vor und nach Operation (Einzelergebnisse)

Nr.	Natrium(mval/l)		Kalium(mval/l)		Nr.	Natrium(mval/l)		Kalium(mval/l)	
	vor	nach	vor	nach		vor	nach	vor	nach
1.	0	0	137,77	128,80	17.	14,18	4,04	132,26	137,19
2.	13,96	14,10	143,51	139,80	18.	0	6,68	156,93	139,16
3.	0	0	150,31	161,85	19.	2,00	10,82	140,47	116,42
4.	5,12	3,95	138,98	155,12	20.	0	4,70	150,71	146,54
5.	0	0	149,22	144,46	21.	17,03	3,49	130,43	139,27
6.	0	0	155,03	196,66	22.	5,02	2,78	137,23	122,45
7.	2,17	2,49	147,49	140,63	23.	5,77	7,27	141,80	142,94
8.	4,00	0	165,06	156,06	24.	12,04	5,91	130,76	129,63
9.	10,93	0	151,87	150,16	25.	2,83	5,59	150,78	143,79
10.	2,69	0	151,69	195,44	26.	0	0	139,17	135,05
11.	0	0	151,47	166,06	27.	0	0	102,36	165,10
12.	9,55	0	132,55	141,83	28.	3,22	14,16	136,71	122,44
13.	6,07	7,64	135,77	144,00	29.	0	0	158,50	162,17
14.	11,03	5,47	151,56	152,41	30.	5,34	18,85	120,50	122,67
15.	8,01	0	131,10	123,49	$\bar{x}$	4,94	3,93	141,84	145,20
16.	7,49	0	133,37	134,58	$S\bar{x}$	0,9	0,9	2,3	3,5

Tabelle 6

Gesamtgehalt des Rectusmuskels an Wasser und Elektrolyten vor und nach Operation

(Mittelwerte u. Standardabweichung des Mittelwertes $S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}}$)

	Wasser in %	Wasser (g/kg T.)	Chlor (mval/kg T.)	Natrium (mval/kg T.)	Kalium (mval/kg T.)
Vor Op.	74,7 (± 0,4)	2982,1 (± 56,3)	77,4 (± 4,0)	107,3 (± 3,7)	322,1 (± 6,6)
nach Op.	76,0 (± 0,4)	3208,53 (± 50,8)	104,0+ (± 6,2)	134,0 + (± 5,9)	325,5 (± 7,2)

+ = $p < 0,001$

Tabelle 6

Extra- und intrazellulärer Gehalt an Wasser, Na und K und intrazelluläre Konzentration von Na und K im Rectusmuskel vor und nach Operation

(Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwertes $S\bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}}$.)

	Wasser (g/kg Trockensubstanz)		Natrium (mval/kg Trockensubstanz)		Kalium (mval/kg Trockensubstanz)		Intrazell. Konzentration (mval/l Zellwasser)	
	extrazell.	intrazell.	extrazell.	intrazell.	extrazell.	intrazell.	Natrium	Kalium
vor Op.	723,83 (± 37,1)	2261,6 (± 68,8)	99,16 (± 5,2)	11,87 (± 2,2)	3,16 (± 0,02)	318,9 (± 7,8)	4,94 (± 0,9)	141,84 (± 2,3)
nach Op.	972,84 (± 57,6)	2230,6 (± 58,1)	133,27+ (± 7,97) p 0001	9,51 (± 2,3)	4,25 (± 0,2)	321,15 (± 7,3)	3,93 (± 0,9) p=0,1-0,05	145,20 (± 3,5)

Einen besseren Überblick über die gefundenen Veränderungen im Hydromineralbestand des Muskels während der operativen Eingriffe erlauben die graphischen Darstellunger der Abbildungen 4 - 10. Dabei zeigen die Abbildungen 4 bis 6 sowohl die Änderungen des Gesamtgehaltes an Wasser, Na und K als auch deren anteilmäßige Verteilung auf den extra- und intrazellulären Flüssigkeitsraum. Die Säulen entsprechen den Durchschnittswerten bei dreißig Patienten zu Beginn und am Ende der Operation. Außerdem ist die jeweilige Standardabweichung der Mittelwerte ($S\bar{x}$) als Balken eingezeichnet. Dabei bedeuten offene Balken keine Signifikanz, gefüllte Balken dagegen zeigen an, daß die Mittelwertsdifferenz jeweils statistisch gesichert werden konnte.
In den Abbildungen 7 bis 10 finden sich die mittels Gewebsanalyse direkt gewonnenen Einzelwerte dargestellt. Die Mittelwerte sind durch Querstriche bezeichnet, die Einzelwerte durch Punkte. Auch hier bedeuten die in die Querstriche eingezeichneten Balken die Standardabweichung der Mittelwerte. Sinn dieser Abbildungen ist es, u.a. die zum Teil erhebliche Streuung der Einzelwerte deutlich zu machen, da ihr eine gewisse Bedeutung bei der Beurteilung z.B. einer knapp unterhalb der Signifikanzgrenze liegenden Wahrscheinlichkeit für die Veränderung etwa des Gesamt- und extrazellulären Wassergehaltes des Muskels zukommt.

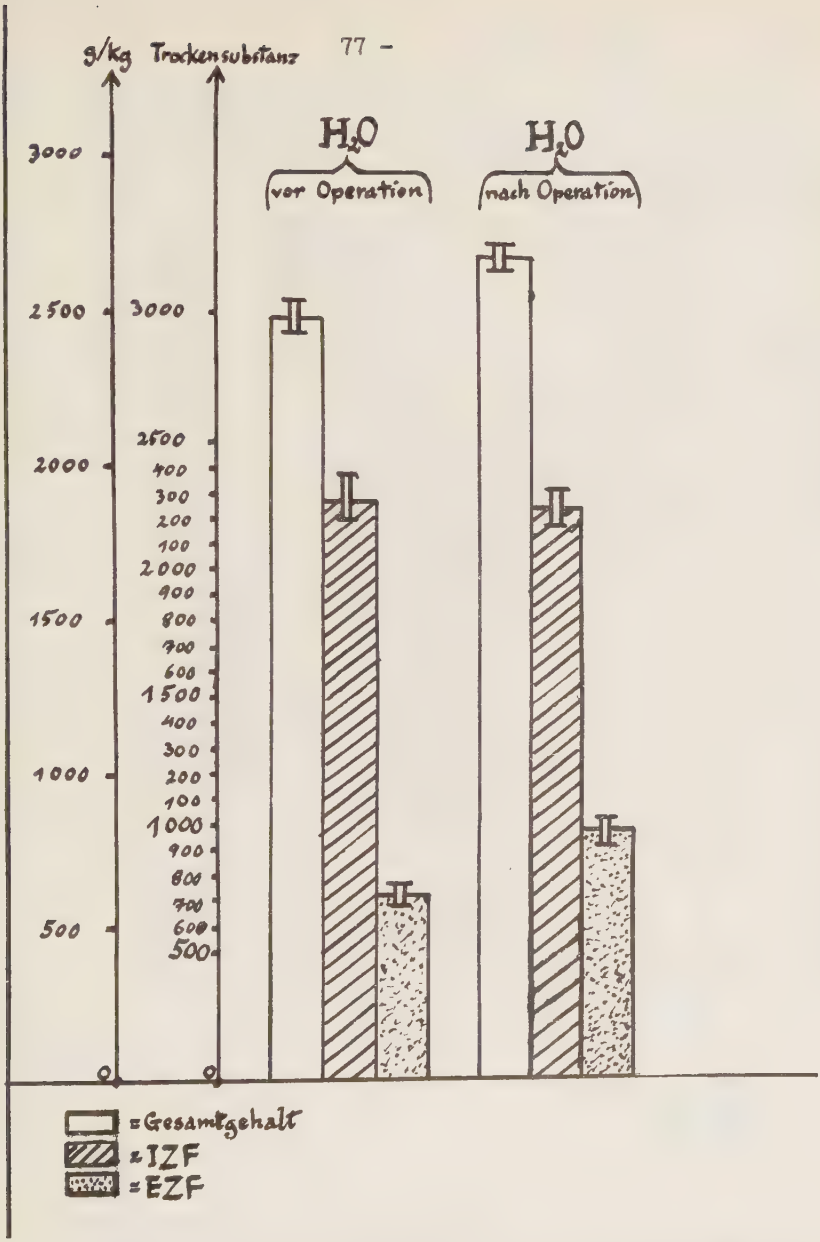

Abb. 4

Wassergehalt der Rectusmuskulatur nach extra- und intrazellulärer Verteilung und deren Veränderung während der Operation.

(Säulen = Mittelwerte. Balken = Standardabweichung der Mittelwerte. Offene Balken = keine Signifikanz)

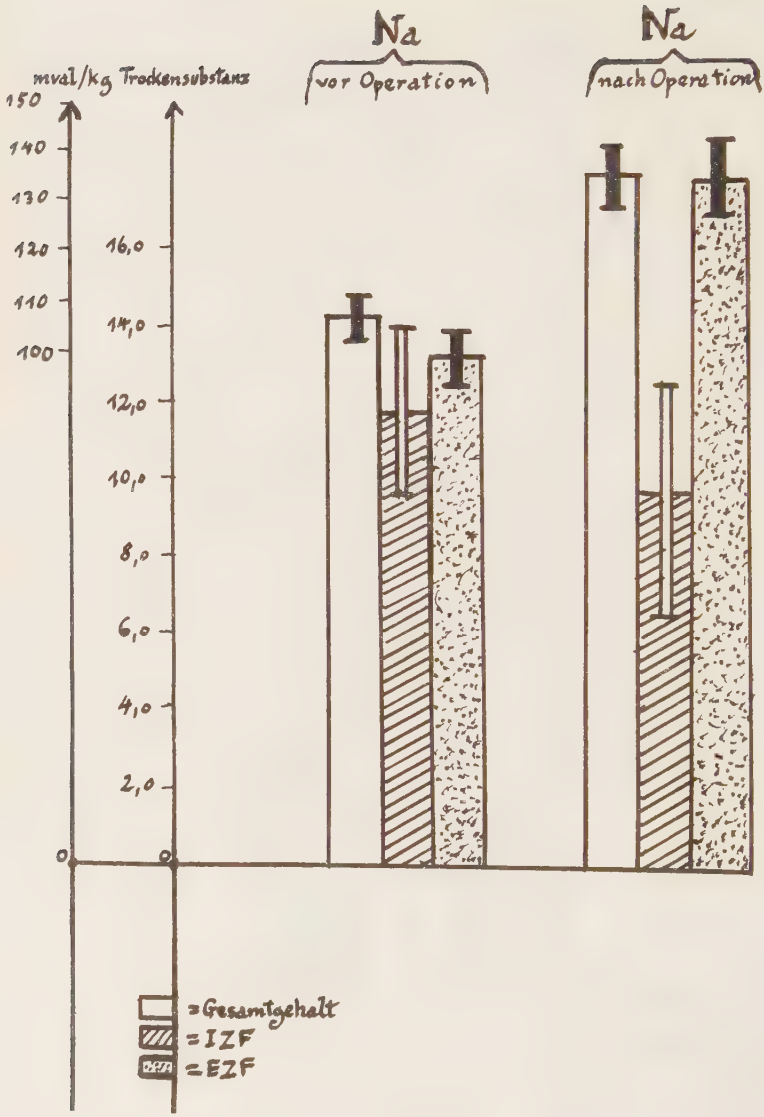

Abb. 5

Mittelwerte des Gesamtgehaltes sowie des extra- und intrazellulären Natrium-Gehaltes im Rectusmuskel und deren Veränderung während der Operation.

(Säulen = Mittelwerte. Balken = Standardabweichung der Mittelwerte. Geschlossene Balken = signifikante Veränderung gegenüber der Vorperiode. Offene Balken = keine Signifikanz).

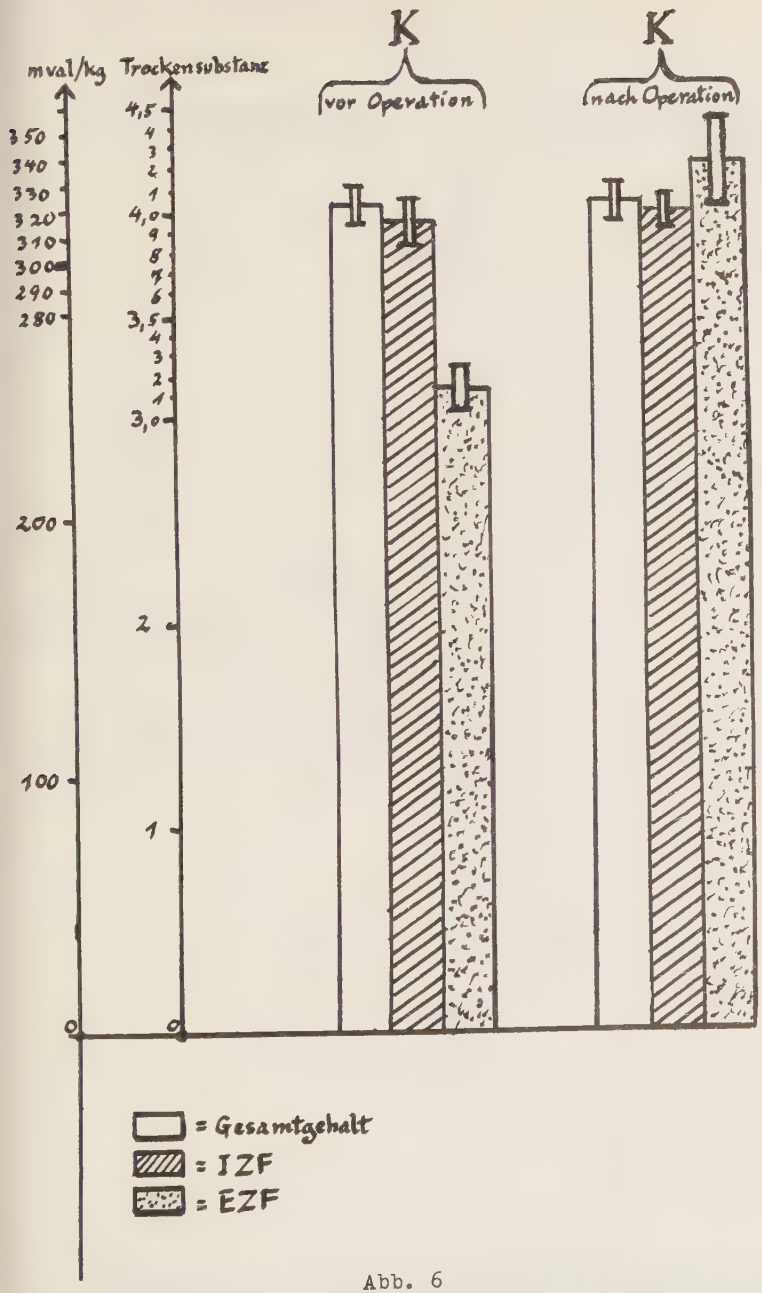

Abb. 6

Mittelwerte des Kaliumgehaltes der Rectusmuskulatur vor und nach der Operation und ihre statistisch errechnete Streuungsbreite.

(Säulen = Mittelwerte. Balken = Standardabweichung der Mittelwerte. Offene Balken = keine signifikante Veränderung gegenüber der Vorperiode).

Abb. 7

Gesamt-Chlorid-Gehalt der Muskulatur (in mval/kg Trockengewicht) vor und nach der Operation.

Streuung der Einzelwerte.

(Balken = Standardabweichung der Mittelwerte.
Geschlossene Balken = Veränderung statistisch gesichert).

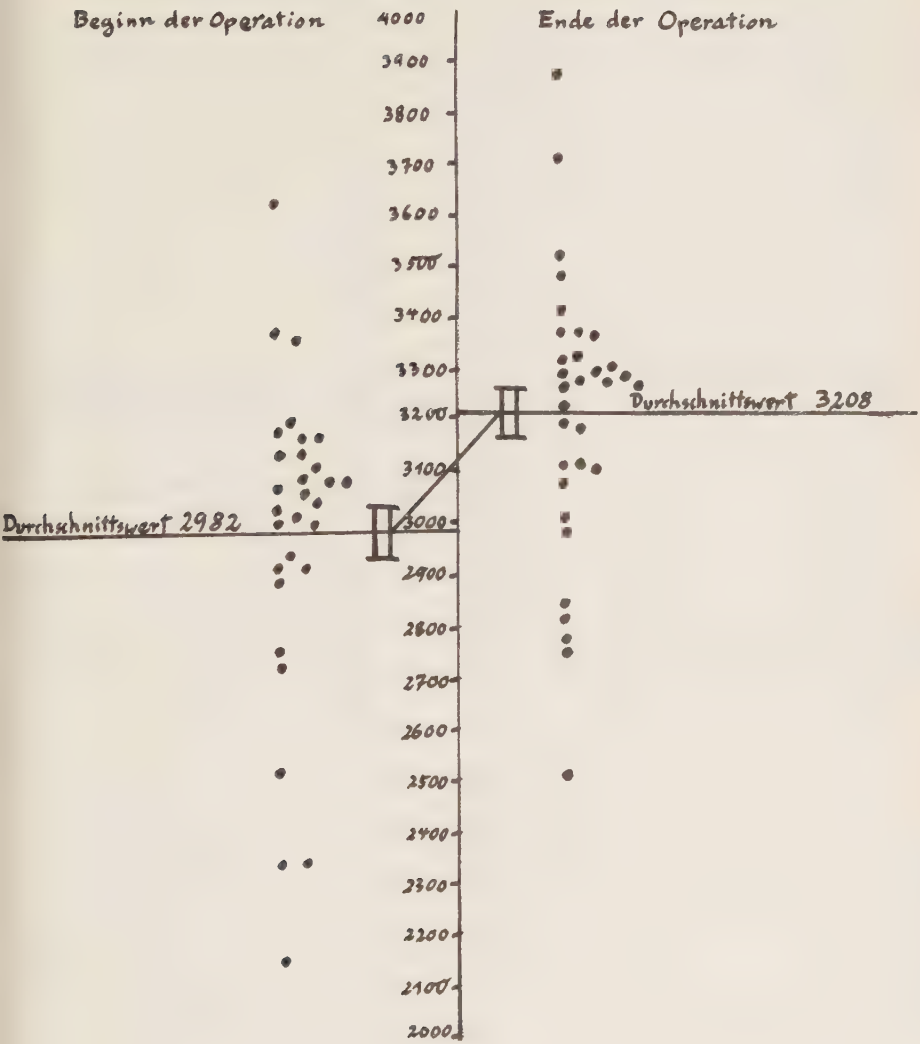

Abb. 8

Gesamt - Wasser - Gehalt der Muskulatur (in g/kg Trockensubstanz) vor und nach der Operation. Streuung der Einzelwerte (Punkte).

(Balken = Standardabweichung der Mittelwerte.
Offene Balken = Veränderung nicht gesichert).

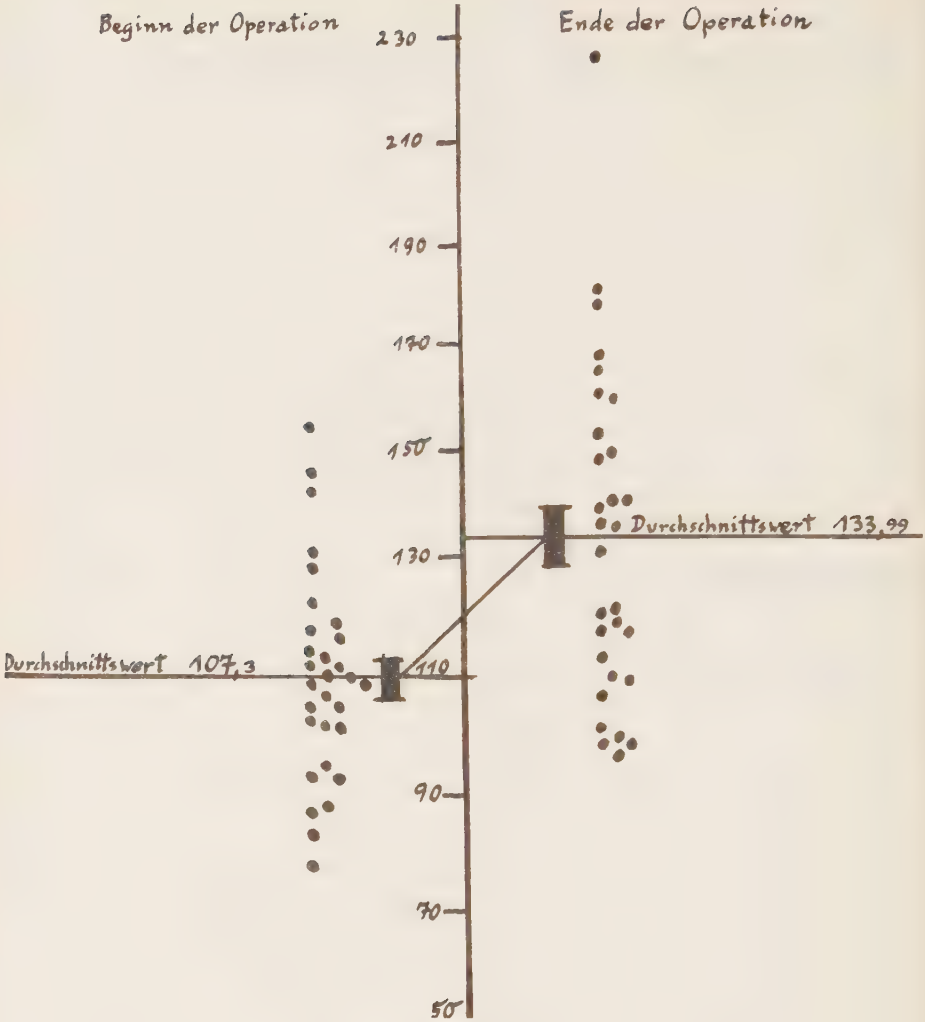

Abb. 9

Gesamt - Na - Gehalt der Muskulatur (in mval pro kg Trockengewicht) vor und nach Operation.

Streuung der Einzelwerte.

(Balken = Standardabweichung der Mittelwerte.
Geschlossene Balken = Veränderung statistisch gesichert).

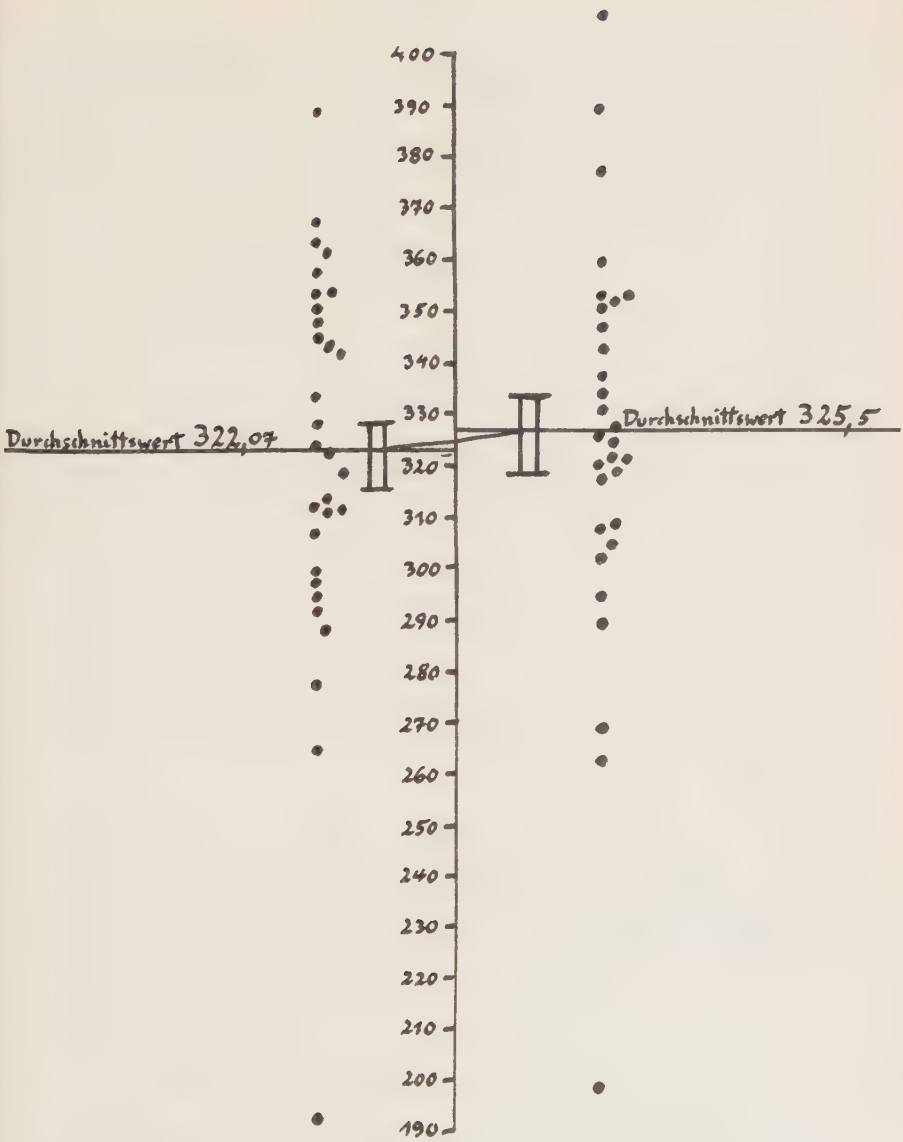

Abb. 10

Gesamt - Kalium - Gehalt der Muskulatur (in mval/kg Trockengewicht) vor und nach Operation

Streuung der Mittelwerte.

(Balken = Standardabweichung der Mittelwerte.
Offene Balken = Veränderung nicht gesichert.)

Erythrozyten - Untersuchungen vor und nach Operation

Die bisher vorliegenden Befunde über das Verhalten des Wasser- und Elektrolytgehaltes des quergestreiften Muskels zeigten Veränderungen auf, wie sie im Operationsfeld durch die Traumatisierung des Gewebes entstehen. Es interessierte nun zu erfahren, ob ähnliche Veränderungen auch in Op-fernen Zellen ablaufen. Da aus verständlichen Gründen Muskelbiopsien außerhalb des Operationsgebietes nicht zu erhalten waren, benutzten wir dazu die Erythrozyten. Außerdem sind die Erythrozyten von allen Zellen des Organismus der Analyse am leichtesten zugänglich. Es muß jedoch bis heute offen bleiben, ob die in den Erythrozyten auftretenden Veränderungen als repräsentativ für die gesamte intrazelluläre Flüssigkeitsphase betrachtet werden können. Diese Ansicht erscheint schon deswegen zweifelhaft, da die rote Blutzelle sich in einigen wesentlichen Punkten von den übrigen Körperzellen unterscheidet, insbesondere darin, daß ihr der Kern fehlt. Ihre Stoffwechselleistungen sind von denen anderer Zellen des Organismus verschieden. So ist z.B. der K-Wechsel (sog. "turn-over") des Erythrozyten mit 1,6 - 2,0 % / Std. der geringste von allen Zellen. (Vgl. auch S. 36).

Aufgrund sehr gegensätzlicher Untersuchungsbefunde (MACKLER, HARRISON, LOVE, KESSLER, RIECKER, HARRIS) muß man annehmen, daß die Elektrolytkonzentrationen der Erythrozyten weder vom Gesamt-Elektrolyt-Bestand des Organismus, noch von den Plasma-Konzentrationen alleine bestimmt werden. Wahrscheinlich spielen noch andere Faktoren eine Rolle: Veränderungen in der Osmolarität des Plasmas, Störungen im Säure-Basen-Gleichgewicht, im Wasserhaushalt oder im Energiestoffwechsel (LOVE).

Die im allgemeinen ärztlichen Denken herrschende Vorstellung vom Osmometer-Verhalten der Erythrozyten trifft, wie für andere Körperzellen, nur teilweise zu, denn der Erythrozyt reguliert seinen Wasser- und Elektrolytgehalt ebenfalls auch durch seinen Stoffwechsel.

Trotz der genannten Bedenken war es unsere Arbeitshypothese, die Erythrozyten als repräsentativ für die übrigen, nicht im Bereich des operativen Traumas liegenden Körperzellen aufzufassen, um so deren Verhalten mit dem des traumatisierten Muskelgewebes zu vergleichen.

H_2O-, Na- und K-Bestimmungen im Erythrozyten

M e t h o d i k

Für die Untersuchungen am Erythrozyten wurden dieselben Patienten herangezogen wie für die Gewebsuntersuchungen. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor der Operation, und zwar vor Beginn der Narkose sowie jeweils 5 und 24 Stunden nach der Operation.

In der Methode folgten wir im wesentlichen den Angaben RIECKERS (89 a-c)

Das zu untersuchende Blut wurde rasch und unter möglichst leichter Armstauung aus der Vena cubitalis entnommen und nach Verwerfung der ersten Tropfen in einen 15 cc-Zentrifugenröhrchen aufgefangen, das mit Na-freiem Heparin zuvor trocken präpariert worden war. Sofort im Anschluß an die Entnahme wurde 12 Min. lang bei 4000/U/Min. zentrifugiert. Dann wurde das überstehende Plasma und die obere Erythrozytenschicht abpipettiert und verworfen, aus der tiefen Schicht des übrigen Ery-Sediments sodann je 1 ml zur Bestimmung des Na- und K-Gehaltes sowie des H_2O-Gehaltes abpipettiert.

Zur Ermittlung des Wassergehaltes wurde jeweils das bis zur Marke 1 der 1=er-Pipette aufgezogene Sediment in ein trockenes Wägegläschen mit Hilfe eines Ballons ausgeblasen. Dabei wurden stets die gleichen geeichten Pipetten verwandt, um den durch das Haften an der Innenwand der Pipetten entstehenden Fehler möglichst konstant zu halten. Da es sich bei der Bestimmung des Wassergehaltes um den Vergleich Feuchtgewicht : Trockengewicht handelt und nicht um Absolutwerte bezogen auf 1 cc Sediment, so ist schon aus diesem Grund der genannte Fehler ohne

wesentliche Bedeutung. Nach Messung der Feuchteinwaage wird das Sediment im Trockenschrank bei 80° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Wassergehalt in Gew. % ergibt sich dann aus der Differenz zwischen Feuchtgewicht und Trockengewicht, bezogen auf das Feuchtgewicht.

Zur Bestimmung der Na- und K-Konzentration im Erythrozyten wurden mittels geeichter Pipetten je 1 ml Blutsediment in Meßkölbchen gegeben. Zur Na-Bestimmung wurde eine Verdünnung 1:50, zur Bestimmung des K eine solche von 1:200 hergestellt. Zur Verdünnung wurde Aqua bidest. benutzt. Die Lösungen wurden nach gründlichem Schütteln flammenphotometrisch auf Na mit der Wellenlänge 589, auf K mit der Wellenlänge 770 analysiert. Wir arbeiteten mit dem Gerät der Firma Zeiss.

Der durch die im Sediment vorhandene interzelluläre Plasmamenge entstehende sog. Plasmafehler soll nach den Messungen von FURTH (zit. nach RIECKER) nicht mehr als 0,3 % mittlere Abweichung bei einem absoluten Plasmafehler von mindestens 1,7 % (ORSKOV) betragen. Nach RIECKER ist selbst für die Elektrolytbestimmung hierdurch keine Möglichkeit der Verfälschung gegeben (vgl. a.a.O.).

Neben diesem Plasmafehler ergibt sich eine weitere Fehlerquelle durch die Tatsache, daß ein Kationenaustausch in der Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Zentrifugieren zwischen Plasma und Erythrozyten erfolgt.
Für unseren Zweck, d.h. für die Bestimmung relativer Veränderungen, war es lediglich wichtig, diesen Fehler möglichst konstant zu halten. Es wurde streng eine Zeit von 10 Minuten zwischen Beginn der Blutentnahme und Beginn der Zentrifugierung eingehalten. Auch sonst wurde peinlichst genau darauf gesehen, daß die sonstigen Bedingungen, wie Durchmesser der Nadel, Mischen des frisch entnommenen Blutes mit dem Heparin, Temperatur des Gläschens usw. etwa gleich gehalten wurden.

Tabelle 8

Bestimmung des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes im Erythrozyten vor sowie 5 und 24 Stunden nach Operation

(Einzelwerte)

Nr.	Wasser (Gew.%)			Natrium(mval/l)			Kalium(mval/l)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1.	66,69	65,28	65,89	12,57	10,64	11,33	98,34	106,50	109,57
2.	66,94	65,69	66,59	8,70	9,14	8,7	91,14	96,26	100,86
3.	63,66	63,01	61,89	16,64	17,94	16,31	90,11	91,14	97,28
4.	64,78	65,78	65,63	13,50	16,3	14,36	97,28	99,62	95,23
5.	64,58	65,48	-	9,57	9,35	-	91,14	92,16	-
6.	64,10	64,19	-	15,60	13,92	-	88,83	91,14	-
7.	65,02	65,7	-	23,70	20,45	-	94,21	92,16	-
8.	63,56	63,70	-	13,35	13,92	-	90,11	88,83	-
9.	64,59	66,3	-	14,57	15,23	-	96,26	94,21	-
10.	64,28	62,93	-	13,49	14,65	-	95,23	92,16	-
11.	61,71	62,42	-	15,99	15,66	-	86,50	87,55	-
12.	63,92	65,33	-	15,99	19,79	-	93,18	90,11	-
13.	64,63	64,72	-	16,97	17,44	-	94,21	87,55	-
14.	64,95	64,97	-	15,99	16,31	-	94,21	96,26	-
15.	63,80	63,26	63,90	19,79	17,94	-	91,14	93,18	-
16.	65,68	64,92	64,36	18,27	14,36	11,56	88,83	78,85	85,50
17.	66,23	66,35	66,59	19,47	16,97	19,75	87,55	84,48	91,50
18.	68,76	69,04	69,29	7,83	13,49	13,49	104,02	99,58	99,10
19.	67,19	65,73	66,25	15,99	15,23	16,00	87,55	93,18	94,21
20.	67,07	66,79	66,64	17,29	20,12	17,29	98,00	94,23	99,00
21.	64,86	64,92	65,31	12,18	11,33	11,10	93,18	92,16	96,26
22.	66,16	65,37	65,53	13,92	11,75	11,33	91,14	93,18	94,21
23.	64,54	64,09	-	14,36	19,47	14,79	91,14	85,50	88,83
24.	64,10	63,0	63,66	15,99	18,27	15,23	95,23	93,18	93,18
25.	63,80	63,15	64,3	15,60	17,94	15,99	96,26	88,83	92,16
26.	65,25	64,16	64,91	13,00	13,92	12,61	85,50	80,90	82,94
27.	65,50	64,15	65,12	9,35	10,64	11,60	86,53	81,92	87,55
28.	64,93	63,14	63,72	13,92	13,49	13,49	81,92	80,90	82,94
29.	65,83	64,53	65,19	16,31	13,92	11,33	88,83	81,92	87,55
30.	66,11	63,62	64,34	18,27	14,79	15,66	82,94	87,00	86,53
$\bar{x}$	65,10	64,72	65,22	14,94	15,14	13,78	91,68	90,48	92,86
$S\bar{x}$	0,26	0,26	0,37	0,62	0,57	0,63	0,26	0,36	0,48

Erläuterung: A= Bestimm. vor Beginn der Narkose, B= Bestimm. 5 Std. nach der Operation C= Bestimm. 24 Std. nach der Operation

Tabelle 9

Wassergehalt und Natrium - Kalium - Konzentrationen im Erythrozyten vor der Operation und ihre Veränderungen 5 und 24 Stunden nach der Operation.
(Angabe der Mittelwerte $\bar{x}$ mit ihrer Standardabweichung $S\bar{x}$, der Veränderung $\bar{x}\Delta$ und der Wahrscheinlichkeit p .)

	vor Op.	$\bar{x}\Delta$	p	5 Std. nach Op.	$\bar{x}\Delta$	p	24 Std. nach Op.
Wasser Gew.-%	65,10 (±0,26)	0,38	< 0,3	64,72 (±0,26)	0,5	< 0,3	65,22 (±0,37)
Natrium mval/l Zellwasser	14,94 (±0,62)	0,20	< 0,3	15,14 (±0,57)	1,36	0,1	13,78 (±0,63)
Kalium mval/l Zellwasser	91,68 (±0,26)	1,20	< 0,4	90,45 (±0,36)	2,38	< 0,2	92,86 (±0,48)
Na-K - Quotient	0,16			0,17			0,15

Besprechung der Ergebnisse

Die Tabelle 8 gibt die Einzelwerte für den Wassergehalt der Erythrozyten in Gewichtsprozenten, den Natrium- und Kaliumgehalt jeweils in Milliäquivalenzen (mval/l) pro Liter Zellflüssigkeit an, wie sie unmittelbar vor Beginn der Operation, 5 Std. und 24 Stdn. nach dem operativen Eingriff gefunden wurden.

Als Normalwerte, d.h. als praeoperative Werte wurden ermittelt:

Wassergehalt: 65,1 Gew.-% (61,7 - 68,8; $S\bar{x} \pm 0,26$)
Natriumgehalt: 14,9 mval/l (7,8 - 23,7; $S\bar{x} \pm 0,62$)
Kaliumgehalt: 91,7 mval/l (81,9 - 104,0; $S\bar{x} \pm 0,26$)

Diese Werte dürfen sensu strictu eigentlich nicht als Normalwerte angesehen werden, da die Patienten zur Zeit der ersten Blutentnahme schon etwa 12 Std. nichts mehr gegessen oder getrunken hatten. Es konnte aber geteigt werden, daß nach 24-stündiger Durstperiode eine signifikante Wasser- und Natrium-Zunahme im Erythrozyten erfolgt (89) . Über die Auswirkung einer 12-stündigen Nahrungssperre auf den Ery-Inhalt liegen uns keine Befunde aus der Literatur vor, doch ist auch ihr Einfluß auf den Erythrozyten gut denkbar. LOVE und Mitarb. fanden auch bei hospitalisierten Versuchspersonen ohne sonstige Elektrolytstoffwechselstörungen höhere Na-Werte als bei ambulanten gesunden Personen. Die gleichen Autoren berichten ebenfalls über erhebliche Tagesschwankungen der Elektrolytkonzentrationen im roten Blutkörperchen beim gleichen Patienten. Zu diesen Einflüssen kommen noch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden hinzu, so daß es nicht erstaunlich ist, wenn die Angaben der Literatur bezüglich der Na- und K-Konzentrationen erheblich differieren. Zum Vergleich mit unseren Ergebnissen seien hier die Werte einiger Autoren angeführt:

Natrium im Erythrozyten

KESSLER (58)	: 17,6	(7,0 - 24,2) mval/l.
RIECKER (89a)	: 16,8	(14,0 - 19,5) mval/l.
LOVE (68)	: 7,7	(4,0 - 14,5) mval/l.
Geigy-Tab. (1955)	: -	(15,7 - 25,3) mval/l.
K.	: 14,9	(7,8 - 23,7) mval/l.

Kalium im Erythrozyten

KESSLER	: 135,0	(119-146) mval/l.
RIECKER	: 80,5	(68,0- 90,0) mval/l.
LOVE	: 83,4	(67,6- 98,5) mval/l.
Geigy-Tab. (1955)	: -	(91,8-100,0) mval/l.
K.	: 91,7	(81,9-104,0) mval/l.

Ein Vergleich mit diesen Werten der Literatur zeigt, daß sowohl unsere (mit K. bezeichneten) Mittelwerte als auch die von uns gefundene Streubreite durchaus im "Normalbereich" liegen.

Besonders interessant sind die Unterschiede gegenüber den Befunden Rieckers, da wir uns in der Methodik weitgehend nach den Angaben dieses Autors richteten. Diese Unterschiede bestehen darin, daß unsere Na-Werte im Mittel um 1,9 mval/l tiefer, die K-Werte um durchschnittlich 11,2 mval/l höher liegen. Zu diesen Differenzen mögen schon geringfügig erscheinende Modifikationen in der Verarbeitung des Serums führen. So zentrifugierten wir aus technischen Gründen bei 4000 U/Min. 12 Minuten lang, während Riecker 10 Minuten bei 4500/U/Min. zentrifugierte. Die Packdichte der Erys und damit der Plasmafehler können hierdurch unterschiedlich groß werden. Der Zeitfaktor und die Temperatur, der die Blutkörperchen ausgesetzt werden, spielen gleichfalls eine wichtige Rolle. Weiterhin ist der schon genannte Umstand zu berücksichtigen, daß unsere Patienten schon 12 Stunden ohne Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, außerdem immobilisiert waren, ebenfalls im Unterschied zu den Normalfällen RIECKERS. Auffallend ist besonders die viel größere

Streubreite unserer Einzelwerte für Natrium. Sie entspricht jedoch fast genau der von KESSLER angegebenen Einzelwertstreuung.

Bei Betrachtung der Einzelwerte ist der Fall 18 bemerkenswert. Er weist den höchsten Wasser-Gehalt der Tabelle auf, gleichzeitig auch den höchsten Kalium-Wert bei niedrigstem Na-Wert! Einer hohen K-Konzentration trotz hohem H_2O-Gehalt steht also eine auffallend niedrige Na-Konzentration gegenüber. Das Serum-Na lag hier an der oberen Grenze des Streubereiches. Klinisch handelte es sich um ein Collum-Carzinom des Stadium II, die Operation dauerte 2 Stunden und 20 Minuten, die Kreislaufverhältnisse blieben normal. 5 Std. post operationem erfolgte ein Anstieg der Na-Konzentration um 72 % des praeoperativen Wertes bei einem deutlichen Abfall des Zellkaliums. Der Wassergehalt zeigte dagegen kein charakteristisches Verhalten.

Die anderen Fälle zeigen keine derart auffallenden Beziehungen zwischen Wasser-, Natrium- und Kaliumbestand. Die sehr hohen Na-Werte unter Nr. 7 finden sich hier zusammen mit normalen K- und Wasserwerten. Ebenso geht der niedrigste Zell-K-Gehalt (Nr. 28) mit einem Wasser- und Na-Gehalt einher, der in der Nähe des Mittelwertes liegt.

Aus der Tabelle 9, in der die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen, den Veränderungen und der Wahrscheinlichkeit p übersichtlich zusammengestellt sind, geht hervor, daß 5 Std. nach Operation eine Abnahme des Wassers im Erythrozyten um durchschnittlich 0,38 Gewichtsprozente erfolgt ist und daß diese Abnahme 24 Std. nach Operation wieder rückgängig geworden ist, so daß am 2. postoperativen Tag der Wassergehalt der roten Blutzelle wieder den Ausgangswert erreicht, ja sogar etwas überstiegen hat. Die p-Werte zeigen jedoch, daß keine dieser Veränderungen statistisch gesichert werden kann.

Die Veränderungen des Zell-Kaliums laufen denen des Wassers parallel, indem auch das Kalium 5 Std. nach Operation ein Absinken (um 1,2 mval/l) zeigt, während 24 Std. nach Operation ein Wiederansteigen der Kalium-Konzentration über den Ausgangswert hinaus eingetreten ist. Bemerkenswert ist hierbei, daß am 2. postoperativen Tag die Kalium-Konzentration der Erythrozyten noch um 1,18 mval/l höher liegt, als der voroperative Wert. Eine statistische Sicherung konnte allerdings auch hier nicht erzielt werden. In Anbetracht der großen Normalstreuung für Kalium und bei einem p von 0,2 - 0,1 erscheint der K-Anstieg im Erythrozyten am 2. postoperativen Tag aber noch diskutierbar.

Die Bewegung des Natriums erweist sich als der des Wassers und des Kaliums entgegengerichtet, wenn auch diese Verschiebungen des Na im Erythrozyten nicht signifikant gefunden werden konnten. Die geringe Zunahme 5 Std. postoperativ um durchschnittlich 0,2 mval/l ist uncharakteristisch. Dagegen erscheint der Abfall der Natrium-Konzentration im Erythrozyten am 2. postoperativen Tag mit 1,36 mval/l gegenüber der ersten postoperativen Vergleichsgruppe und einem p von 0,1 ebenfalls noch diskutierbar.

Ein Vergleich zwischen dem Verhalten der Na- und K-Konzentration im roten Blutkörperchen zeigt also einen Antagonismus zwischen beiden Kationen, wobei jeweils die entgegengesetzten Veränderungen bei den beiden postoperativen Gruppen am ausgeprägtesten waren.

Daß die Abnahme der Kalium-Konzentrationen nicht als Dilutionseffekt angesehen werden kann, geht aus dem parallelen Verhalten zwischen Wasser und Kalium hervor. Wenn die Veränderungen der Kationen-Konzentrationen als reell zu betrachten wären, dürfte es sich aufgrund der auch quantitativ entgegengesetzten Bewegung beider Elektrolyte um einen isoosmolaren Abtausch handeln. Für diese Annahme dürften dann auch Veränderungen des Na/K - Quotienten verwertet werden, die ja durch osmotische Wasserver-

schiebungen nicht beeinflußt werden. Wir sehen nämlich zwischen der prae- und ersten postoperativen Vergleichsgruppe einen Anstieg des Na-K-Quotienten im Sinne einer Inaktivierung des aktiven Kationentransportes, während der Quotient zwischen den beiden postoperativen Gruppen einen Abfall aufweist, im Sinne also einer (Re-) Aktivierung des aktiven Ionentransportes an der Zellmembran der Erythrozyten. Entsprechend den Änderungen der Na- und K-Konzentrationen, die am ausgeprägtesten im Zeitraum zwischen 5 und 24 Std. post operationem erfolgten, ist eigentlich auch nur die Abnahme des Na/K-Quotienten zwischen diesen beiden Vergleichsgruppen einigermaßen deutlich und vielleicht auch diskutierbar. Bei fehlender Signifikanz darf man aber lediglich von einer Veränderung in Richtung einer Inaktivierung bzw. Aktivierung des Kationentransportes durch die Erythrozytenmembran sprechen, dies heißt also im Sinne einer Tendenz zum K-Verlust unter der Operation und K-Zunahme vom ersten zum zweiten postoperativen Tag. Die Vorgänge am Erythrozyten sind demnach, wenigstens der Richtung nach, von denen an der Muskelzelle verschieden. Es mag überraschen, daß mit der Inaktivierung nicht, wie zu erwarten, eine Zunahme des zellulären Wassers erfolgt, sondern im Gegenteil eine, wenn auch nicht gesicherte Abnahme und bei der Aktivierung der Transportmechanismen umgekehrt eine Zunahme des Wassergehaltes im Erythrozyten einzutreten scheint. Eine Erklärung für dieses Verhalten des Wasser- und Elektrolytgehalts im Erythrozyten mag in der Abhängigkeit dieser kernlosen Zelle von dem Wasser- und Elektrolytgehalt des Blutserums zu suchen sein. Immerhin ist es eine allgemein bestätigte Tatsache, daß in der postoperativen Phase der Serum-Natriumgehalt geringfügig ab und der Serum-Kaliumgehalt geringfügig zunimmt bei gleichzeitiger Abnahme des Plasmavolumens. Die festgestellten geringfügigen Veränderungen des Elektrolytgehaltes im Erythrozyten, die keineswegs signifikant sind, sind also wahrscheinlich Ausdruck der Elektrolytverschiebungen im Serum.

Die Abbildungen 11, 12, 13 sollen einen Eindruck von der Streuung der Einzelwerte für den Wasser-Gehalt, die Na- und K-Konzentrationen der Erythrozyten in den drei Vergleichsgruppen (vor der Operation und jeweils 5 und 24 Std. nach dem operativen Eingriff) geben. Die Breite der Streuung ist in allen Fällen, auch in der voroperativen Gruppe, auffallend groß.

Die Abbildung 14 erlaubt einen besseren Überblick über die Veränderungen des Wasser-Gehaltes, der Na- und K-Konzentrationen im Erythrozyten zwischen den drei Untersuchungen. Die Parallelität zwischen Wasser- und Kaliumbewegung und die beiden entgegengesetzte Bewegung des Natriums ist gut erkennbar. Die Mittelwerte sind durch Striche verbunden, während die Standardabweichung $S\bar{x}$ durch die Höhe der Balken dargestellt wird. Die offenen Balken zeigen an, daß die betr. Mittelwertsdifferenz statistisch nicht gesichert werden konnte.

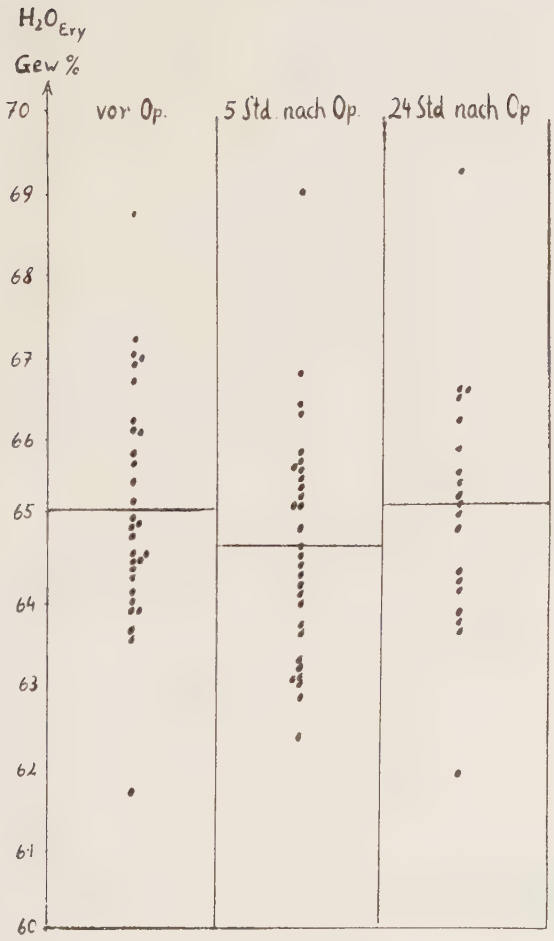

Abb. 11

Verhalten des Wassergehaltes der Erythrozyten unter der Operation sowie 5 und 24 Stunden postoperativ

(Streuung der Einzelwerte)

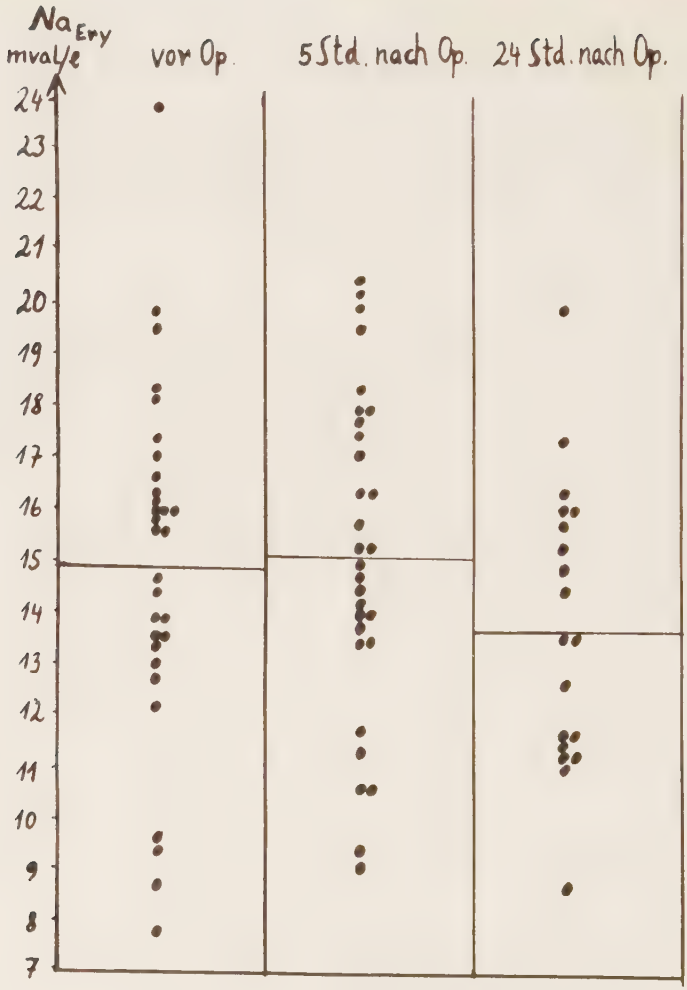

Abb. 12

Verhalten der Na-Konzentration der Erythrozyten unter der Operation sowie 5 und 24 Stunden postoperativ

(Streuung der Einzelwerte)

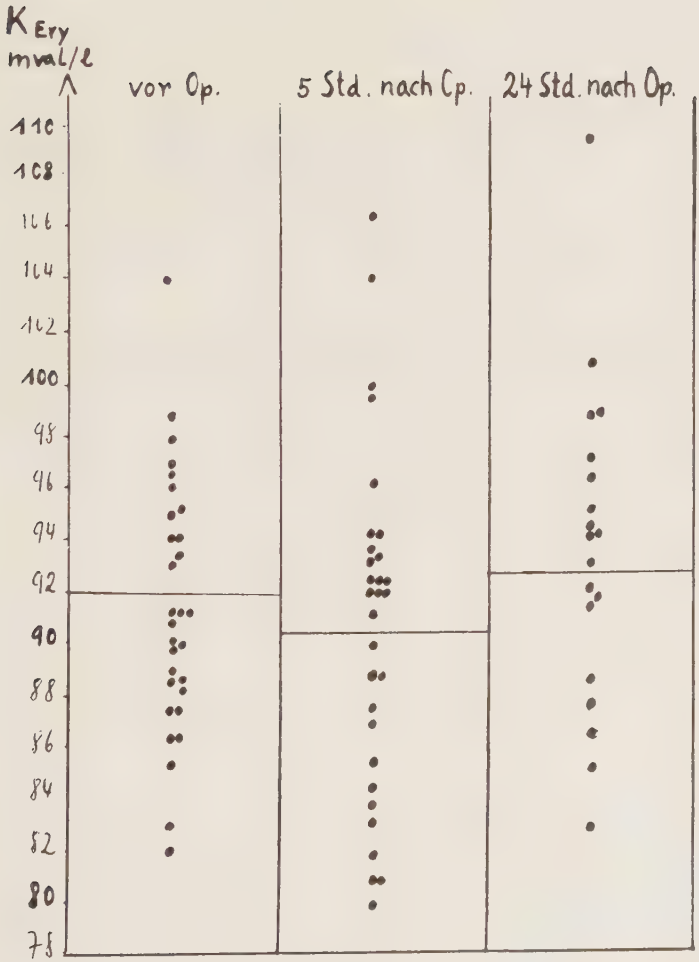

Abb. 13

Verhalten der K-Konzentration der Erythrozyten unter der Operation sowie 5 und 24 Std. nach dem Eingriff

(Streuung der Einzelwerte)

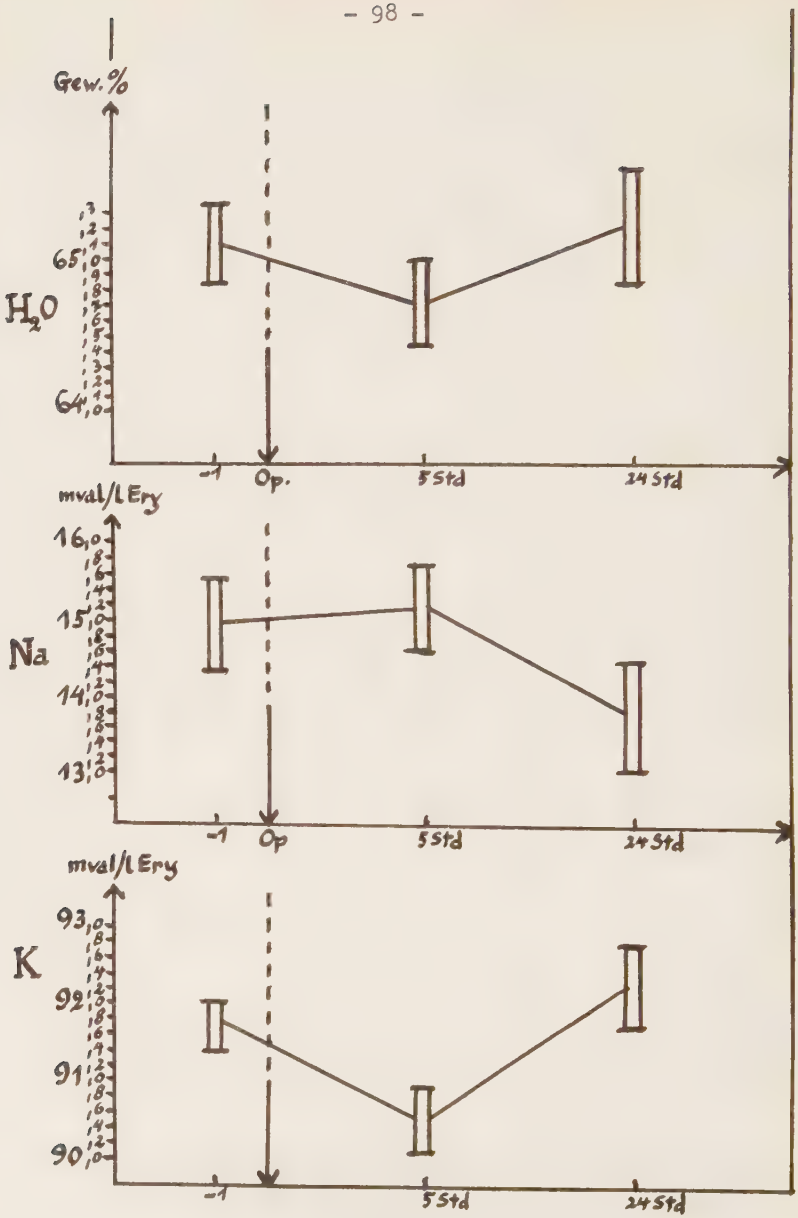

Abb. 14

Das Verhalten des Wassergehaltes, der Natrium- und Kaliumkonzentration im Erythrozyten während der Operation sowie in den ersten 24 Std. nach dem operativen Eingriff. (Offene Balken = keine signifikante Veränderung gegenüber der Vorperiode).

Diskussion

Das Schwergewicht der Mineralstoffwechselforschung hat sich in den letzten Jahren vom extrazellulären Raum auf die Zelle selbst verlagert. Insbesondere sind für die Störungen in der postoperativen Phase Verschiebungen der Elektrolyte, vor allem des Kaliums, zwischen EZR und IZR verantwortlich gemacht worden. Gerade in der Entwicklung des sog. "postoperativen Syndroms" ("maladie postopératoire" (LERICHE)), einhergehend mit Adynamie, Störungen der Magen-Darmmotilität, Arrhythmie, EKG-Veränderungen u.a.m., spielen Störungen der Kaliumverteilung zwischen den Kompartienten eine sehr große Rolle. Aber auch vom Natrium her sind transzelluläre Verschiebungen während und als Folge der Operation in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und klinischen Interesses gerückt. Hier ist die Frage nach der Ursache der verminderten Natriumkonzentration im Serum bei gleichzeitiger renaler Na-Retention von einigen Autoren mit einem Eintritt von Natrium in die Zelle beantwortet worden. Viele Arbeiten haben sich in den letzten Jahren mit diesen Problemen befaßt (ARIEL, DeCOSSE, HABIF, BREUER, FRIEDBERG, MOORE, RANDALL, WINFIELD).

Der vorübergehende postoperative Kalium-Anstieg im Blut wurde einer Freisetzung von Kalium aus dem bei der Operation zerstörtem Gewebe zugeschrieben. Zahlreiche Bilanzuntersuchungen stützen diese Annahme (28, 35, 77b, 2). Mit der Bilanzuntersuchung kann jedoch nicht das Verhalten einer einzelnen Gewebsart, hier also des traumatisierten Muskels, erfaßt werden. Vielmehr spiegeln die mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse summarisch die Veränderungen in sämtlichen Körpergewebszellen wieder, die sich jedoch oft unterschiedlich, ja gegensinnig verhalten. So kann z.B. eine größere Menge Na^+ aus dem Knochen ausgeschwemmt oder in ihm abgelagert werden, ohne daß die gleichzeitigen K^+-Veränderungen zu den Na-Veränderungen in einem quantitativ definierten Verhältnis stehen müssen (23). Im Skelettmuskel erfolgen dagegen die Na-K-Veränderungen weitgehend reziprok!

Ein entgegengesetztes Verhalten verschiedener Gewebsarten unter einem Körpertrauma im Sinne einer primären Wirkung des Traumas am Ort des Eingriffs einerseits und einer sekundären Wirkung in trauma-fernen Gewebsabschnitten andererseits konnten u.a. KÜHNS und Mitarb. (110) im Tierversuch überzeugend dartun. Aus den genannten Beispielen geht also hervor, daß Veränderungen der intrazellulären Bilanz noch keineswegs die uns interessierenden Veränderungen im Skelettmuskel wiederspiegeln müssen. Weiterhin erscheint die Bilanzmethode außerstande, so kurz dauernde Vorgänge im Organismus differenziert erkennen zu lassen, wie sie in der ein- bis zweistündigen Zeitspanne zwischen Beginn und Ende einer Operation ablaufen. Die hier erhobenen Einwände gegen die Genauigkeit der Bilanzmessungen sind äußerst wichtig im Hinblick auf die Inkongruenz unserer Befunde, die auf Gewebeanalysen beruhen, mit älteren, mittels der Bilanzmethode gewonnenen Ergebnissen. Es sei hier der Vergleich erlaubt, daß mit der Bilanzuntersuchung gewissermaßen eine Summation von Veränderungen, mit der direkten Muskelanalyse eher ein aktueller Querschnitt erfaßt wird. Außerdem entfällt bei letzterer noch der genannte Störfaktor der Gewebsheterogenität.

Aber nicht nur auf Grund von Bilanzuntersuchungen, sondern auch mit Hilfe der muskelbioptischen Analyse haben WINFIELD, FOX und MERSHEIMER 1951 einen Austritt von Kalium aus der Zelle im Abtausch gegen Na unter der Einwirkung eines operativen Traumas nachgewiesen. Das Vorgehen dieser Arbeitsgruppe stimmt insofern mit dem unseren überein, als auch dort das zu Beginn und am Ende der Operation durch Scherenschlag aus dem M. rectus gewonnene Gewebe - allerdings chemisch nicht flammenphotometrisch, - analysiert wurde. Außerdem erfolgten noch Gewebsentnahmen zu Vergleichszwecken aus dem M. obl. abd. und M. quadriceps femoris. WINFIELD und Mitarb. fanden nun ganz massive Verluste an Kalium in dem untersuchten Rectusmuskel, die bei einer Wertheim-Operation 26 %, bei einer portocavalen Anastomose sogar 55 % gegenüber der praeoperativen Vorperiode ausmachten. Den Kaliumverlusten des Gewebes ging eine Zunahme

an Natrium und Wasser parallel. Auch in den distal vom Ort des Eingriffes gelegenen Muskeln wurden die gleichen Veränderungen, wenn auch in kleinerem Ausmaß, beobachtet.

Wegen der hohen Signifikanz der Veränderungen sind diese Befunde außerordentlich eindrucksvoll und haben stark zu der Ansicht beigetragen, daß während eines chirurgischen Eingriffs eine zelluläre "Transmineralisation" stattfinde. Bei näherer Prüfung der von WINFIELD und Mitarb. angewendeten Arbeitsmethode erkennt man jedoch zwei erhebliche Mängel: Einmal versäumen es die Autoren, eine Differenzierung nach Intra- und Extrazellulärraum vorzunehmen, so daß es nicht berechtigt erscheint, von transzellulären Veränderungen zu sprechen. Es muß also offen bleiben, ob diese Veränderungen sich nicht etwa ausschließlich auf Verschiebungen zwischen intravaskulärer und interstitieller Phase der EZF beschränken und womöglich den Zellraum unbetroffen lassen.

Den zweiten methodischen Mangel der Winfield'schen Arbeit sehen wir darin, daß den untersuchten Patienten während der Operation als Ersatzflüssigkeit physiologische NaCl-Lösung infundiert wurde, und zwar durchschnittlich 1000 ml bis zur zweiten Gewebsentnahme. Es ist aber bekannt, daß schon bei gesunden Personen die Zufuhr 0,9 %iger Kochsalzlösung zu erhöhter Kaliumausscheidung im Urin führt und daß dieses Kalium aus dem IZR stammen muß (46, 35, 54, 118 u.a.). ELKINTON und TAFFEL weisen darauf hin, daß der intrazelluläre K-Verlust unter diesen Umständen die Menge übersteigt, die man infolge des zellulären Stickstoffverlustes erwarten sollte (35). Ein weiterer Faktor, der zur Entwicklung eines zellulären K-Verlustes beitragen könnte, ist die den Tubulusepithelien zur Rückresorption angebotene Natriumlast. Die vermehrte tubuläre Reabsorption von Natrium führt infolge des tubulären Ionenaustausches zu einer vermehrten Kaliumausscheidung. Die von WINFIELD und Mitarb. beobachteten hohen Kaliumverluste sind demnach als Symptom einer experimentellen (sit venia verbi) "Kochsalzvergiftung" zu werten und überdecken die allenfalls durch die Operation bedingten Kationenverschie-

bungen völlig. Diese Tatsache ist umso mehr zu beachten, da während der Operation eine extrem starke Oligurie besteht, die einen Ausgleich der Elektrolytbilanz nicht möglich macht.

Hier ist noch ein weiteres Moment von Bedeutung: Da die üblichen Lösungen mit "physiologischem" Kochsalzgehalt etwa 8 - 9 g NaCl enthalten, wurde mit der von WINFIELD verabreichten Flüssigkeit bei den länger dauernden und die stärksten Verschiebungen zeigenden Eingriffen die Toleranzgrenze für Kochsalz (225 mval/m^2/24 Std., nach BLAND) überschritten. Es kommt zu einer leichten, nicht sichtbaren Oedembildung, da erst eine Retentionsgröße von etwa 6 Liter Wasser zu klinisch manifesten Oedemen führt. Ein Teil der von WINFIELD gefundenen Natrium- und Wasserzunahme im Gewebe müßte demnach allein schon diesem latenten Oedem zugeschrieben werden, von dem Anteil des traumatischen Oedems ganz abgesehen.

Wir müssen also bei genauer Kenntnis der viel zitierten Arbeit von WINFIELD und Mitarb., aber auch bei kritischer Beurteilung der von allen früheren Arbeiten angewendeten Bilanzmethode zu dem Schluß kommen, daß bisher der Beweis für die verbreitete Ansicht einer Transmineralisation der Zellen nach einem operativen Eingriff noch nicht einwandfrei erbracht ist.

Für diese Auffassung lassen sich die Ergebnisse solcher Arbeiten selbstverständlich nicht verwerten, die sich mit den Elektrolytverschiebungen im Muskel und anderen Organen beim Schock oder/und bei schweren stumpfen Verletzungen (Crush) befaßten und eindeutig eine erhebliche Na-Zunahme und K-Abnahme ergaben. Denn sowohl die Gewebszerstörung selbst als auch die neuroendokrine Reaktion sind beim stumpfen Muskeltrauma im Sinne eines Crush ungleich stärker ausgeprägt als bei einem operativen Eingriff der Wahl, zumals als Folge eines "Crush" immer eine mehr oder weniger ausgeprägte Blutdrucksenkung oder gar ein Kreislaufkollaps eintritt mit den konsekutiven O_2-Mangelzuständen im Gewebe. Es wurde deshalb erneut in vorliegender Arbeit der Versuch unternommen, die Elektrolyt- und Wasserverschie-

bungen zwischen intra- und extrazellulärem Raum im M.rectus abd. (28 Fälle) und im M.pect.major (2 Fälle) während mittelschweren und schweren gynäkologischen Operationen zu beobachten. Gleichzeitig wurden die Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes der Erythrozyten untersucht unter der hypothetischen Voraussetzung, daß die rote Blutzelle repräsentativ die Veränderungen in den nicht direkt traumatisierten Körperabschnitten wiederspiegelt.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß während des chirurgischen Eingriffes sich der extrazelluläre Raum des Muskels eindeutig (um + 34,3 %) vergrößert und daß ebenfalls der Natriumgehalt des Gesamtmuskels signifikant zunimmt (+ 24,8%) während der Wassergehalt eine zwar deutliche, jedoch grade nicht mehr statistisch gesicherte Zunahme aufweist (+ 7,5%). Das Verhalten des Kaliums im Gesamtmuskel ist demgegenüber uncharakteristisch (+ 1,1).
Bei der gesonderten Bestimmung der Wasser- und Kationenverschiebungen im extra- und intrazellulären Raum ergab sich folgendes: Die deutliche Zunahme des Na und die leichtere - statistisch nicht gesicherte, aber diskutierbare - Vermehrung des Wassergehaltes im Muskel beschränken sich ausschließlich auf den EZR, der Zellraum nimmt an diesen Veränderungen nicht teil. Von den zellulären Verschiebungen ist nur die geringe Abnahme der intrazellulären Na-Konzentration ($p < 0,1$) diskutierbar. Gerade dieser Befund aber muß aus Gründen des Berechnungsverfahrens mit der Chloridmethode mit Zurückhaltung bewertet werden. Auffallenderweise kam es zu keiner Abnahme des Zell-Kaliums, wie dies in der Literatur immer wieder behauptet wurde. Vielmehr fand sich sogar eine geringfügige, aber nicht gesicherte Zunahme sowohl des intrazellulären K-Gehaltes als auch der K-Konzentration, die sich beide ebenso uncharakteristisch verhalten wie das extrazelluläre Kalium, dessen leichte Zunahme gleichfalls statistisch nicht gesichert werden konnte.

Unter der Voraussetzung, daß der Chloridraum sich während der Operation nicht wesentlich verändert, lassen unsere Befunde folgende Aussagen zu:

Während eines unkomplizierten operativen Eingriffes selbst stärkeren Grades bleiben intrazelluläres Flüssigkeitsvolumen und intrazellulärer Kalium- und Natriumgehalt auffallend konstant. Demgegenüber beobachtet man eine deutliche Vergrößerung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes im untersuchten Muskelgewebe, also des interstitiellen Raumes. Die gleichzeitige extrazelluläre Na-Zunahme ist in Gegenwart einer gleichbleibenden Na-Konzentration im EZR als Folge der extrazellulären isoosmotischen Volumenzunahme anzusehen. Dasselbe gilt auch für die leichte und statistisch nicht gesicherte Zunahme des K-Gehaltes der EZF. Als wichtigstes Ergebnis geht aus unseren Untersuchungen des aus dem Operationsgebiet stammenden Muskelgewebes hervor, daß keine Kationenverschiebungen im Sinne einer Transmineralisation erfolgten, wie dies in der Literatur immer wieder behauptet wird.

Etwas anders verhalten sich die Erythrozyten. Bei den Untersuchungen der roten Blutkörperchen konnten wir keine statistisch gesicherten Ergebnisse gewinnen, so daß die festgestellten geringfügigen Veränderungen auch nur mit großem Vorbehalt diskutiert werden können. Die beobachteten Veränderungen weisen in Richtung einer Transmineralisation, mit einem zellulären Kaliumverlust bei entsprechender Na-Einwanderung in den Erythrozyten. Bemerkenswert ist hierbei die Parallelität von Wasser- und Kaliumbewegungen, indem 5 Std. postoperativ sowohl der Wassergehalt als auch die K-Konzentration abfällt, wogegen die Na-Konzentration leicht zunimmt. Am zweiten postoperativen Tag sind diese Verschiebungen sämtlich wieder rückgängig geworden, die Zelle scheint sogar mehr Kalium aufgenommen zu haben und ärmer an Na zu sein als vor der Operation. Wären diese Veränderungen als reell aufzufassen, so hätte unter der Operation eine Inaktivierung, vom ersten zum zweiten postoperativen Tag eine Re-Aktivierung des aktiven Kationentransportes durch die Membran der Erythrozyten stattgefunden.

Da aber die Voraussetzung nur sehr bedingt zutrifft, daß die Erythrozyten stellvertretend die Veränderungen in den Körperzellen wiederspiegeln und dazu die festgestellten Unterschiede nicht signifikant sind, kann man das unterschiedliche Verhalten der Zellen im Operationsgebiet gegenüber den Erythrozyten nicht als repräsentativ für das Verhalten von operationsnahen und -fernen Körper-

zellen auffassen. Die Veränderungen im Erythrozyten dürften wohl eher als Folge der Serum-Elektrolytveränderungen aufzufassen sein.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen befaßten sich mit den Elektrolyt- und Wasserverschiebungen in der Skelettmuskulatur und im Erythrozyten während operativer Eingriffe und am ersten postoperativen Tag.

Wir gingen von der Frage aus, ob sich die bisherige Auffassung einer zellulären K-Abgabe und Na-Aufnahme in dem vom Operationstrauma betroffenen Skelettmuskel bei Verwendung der Chloridraum-Methode bestätigen läßt. Es sollte weiterhin das Verhalten der Erythrozyten bezüglich der Wasser- und Elektrolytverschiebungen mit dem der Muskelzellen verglichen werden. Die Hydromineralveränderungen der roten Blutzellen wurden dabei als repräsentativ für die der nicht direkt traumatisierten Körperzellen angesehen.

Kalium und Natrium wurden flammenphotometrisch bestimmt. Die Bestimmung der intra- und extrazellulären K- und Na-Konzentrationen in der Muskulatur wurde in ausführlich dargestellter Weise derart durchgeführt, daß die Elektrolyte zunächst aus dem Gewebe extrahiert und flammenphotometrisch gemessen und dann ihre intra- und extrazelluläre Verteilung nach dem Chloridverteilungsraum (gleich extrazellulärer Raum) berechnet wurde.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem t-Test. Veränderungen wurden dann als signifikant angesehen, wenn $p = 0,05$ und kleiner war.

Wie die Tabelle 10 zeigt, ließen sich eine deutliche Zunahme des Na-Gehaltes und eine leichte Vermehrung des Wassergehaltes im Gesamtmuskel nachweisen, die jedoch ausschließlich durch die Vergrößerung des extrazellulären Raumes (Chloridzunahme!) bedingt waren. Im Gegensatz zu einigen Befunden aus der Literatur fanden wir keine transzellulären Verschiebungen von Kalium und Natrium unter der Operation im Skelettmuskel. Die Auffassung einer Transmineralisation konnten wir also nicht bestätigt finden.

Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolytbestandes der Erythrozyten während der Operation und bis zum zweiten Tag konnten sämtlich nicht statistisch gesichert werden.

Tabelle 10

		Gesamtmuskel		
	Zunahme	Abnahme	%	stat. gesichert
Chlorid	+		34,3	+ (p 0,001)
Wasser	+		7,5	-
Natrium	+		24,8	+ (p 0,001)
Kalium	+		1,1	-
		Extrazellulärraum		
	Zunahme	Abnahme	%	stat. gesichert
Wasser	+		34,4	-
Natrium	+		34,4	+ (p 0,001)
Kalium	+		32,5	-
		Intrazellulärraum		
	Zunahme	Abnahme	%	stat. gesichert
Wasser		+	1,3	-
Na Konz.		+	19,8	-
Na Geh.		+	20,5	-
K Konz.	+		0,7	-
K Geh.	+		2,4	-

Die Tab. 10 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die von uns gefundenen Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes in der Rectusmuskulatur durch gynäkologische Operationen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Albright, F.: In: Conference on bone and wound healing Sept. 1942, p. 9 Jos. Macy, jr. Foundation, New York

2. Ariel, I.M. et al.: J.Am. Med. Assoc. 123, 28 (1943)

2b. Ariel, I.M. Kremen, A.M.: Ann. Surg. 132, 316 (1950)

2c. Ariel, I.M.: Ann. Surg. 138, 186 (1953)

2d. Ariel, I.M.: Surg. Forum 2, 611 (1952)

3. Aronstam, E.M.: Ann. Surg. 137, 316 (1953)

4. Bayliss, R.I.S.: Modern Trends in Endocrinology, p. 122. London, 1958. Zit. n. Breuer.

5. Behnke, A.R.: Zit. n. Wilkinson

6. Bennett, H.S.: J. biophys. biochem. Cytol. 2 Suppl. 99 - 103 (1956)

7. Berghoff, E.: Entwicklungsgeschichte des Krankheitsbegriffes. Wien 1947

8. Berliner, R.W. Kennedy, T.J.: Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 67, 542 (1948)

9. Berry, R.: Surgery 40, 35 (1956)

10a. Blalock, A.: Arch. Surg. 22, 314 (1931)

10b. Blalock, A.: Arch. Surg. 20, 959 (1930)

11. Bland, J.H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Stuttgart, 1959

12a. Blixenkrone-Möller, N.: Acta chir. Scand. 99, 237 (1949)

12b. Blixenkrone-Möller, N.: Acta chir. Scand. 97, 300 (1948)

13. Breuer, H., Körner, K. u. Oestern, H.F.: Klin. Wschr. 36, 1168 (1958)

14. Bunge, G.V.: Ztschr. f. Biol. 9, 104 (1897)

15. Burnett, C.H. Bloomberg, E.L. Shatz, G.: J. Pharmacol. & Exper. Theryp. 96, 380 (1949)

16. Cannon, W.B. The Wisdom of the Body. W.W. Norton & C Inc. New York, N.Y. 1932

17. Casey, J.H. Bickel, E.Y. and Zimmermann, B.: Surgery 105, 179 (1957)

18. Coller, F.A.: Ann. Surg. 118, 717 (1943)

19a.	Conway, E.J. and Hingerty, D.:	Biochem. J. 55, 455 (1953)
19b.	Conway, E.J.:	Symp.Soc.exp.Biol.VIII,297 (1954)
20.	Cooke, R.E. and Segar, W.E.:	Amer. J. Med. 17, 180 (1954)
21.	Cope, O.:	Arch. Surg. 71, 669 (1955)
22.	Corsa, L et al:	J. clin.Invest. 29, 1290 (1950)
23.	Cort, J.H. u. Fencl, V.:	Physiologie der Körperflüssigkeiten. Jena 1958.
24.	Cotlove, E.:	Inulin- and chlorid-space in muscle. Fed.Proc. 11, 28 (1952)
25.	Cretius, K.:	Arch.Gynäk. 192, 531-570 (1960)
26.	Cuthbertson, D.P.:	Biochem. J., 24, 1244 (1930)
27.	Danowski, T.S.:	Am.J.Med., 10, 468 (1951)
28.	Darrow, D.C.:	J.chir.Invest. 25, 324 (1946)
29.	DeCosse, J.J. et al.:	Surgery, 40, 27 (1956)
30.	Dean, R.B.:	Zit. in Cretius
31b.	Dulce, H.J. u. Günther, T.H., Schütte, E.:	Clin.chim.acta 3, 423 (1958)
32.	Edelmann, J.S., Leibmann, J.:	Amer.J.Med. 27, 256 (1959)
33.	Egdahl, R.H.:	Surg., Gynec.& Obst.: 101, 715 (1955)
34.	Eliel, L.P.:	
31a.	Dulce, H.J. u. Günther, Th.:	Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path. u. Pharmak. 238, 368 (1960)
35.	Elkinton, J.R. Taffel, M.:	J. clin. Invest. 21, 787 (1942)
36.	Fenn, W.O. et al.:	Amer. J. Physiol. 135, 149 (1941)
37.	Fischer, E.:	Pflügers Arch. ges. Physiol. 255, 1 (1952)
38.	Fleckenstein, A., Gerlach, E. u. Janke, J.:	Schweiz,med.Wschr. 86, 1041 (1957)
39.	Fleischer, W., Fröhlich, E.:	Elektrolytkompendium, Basel und Stuttgart 1960
40.	Flückinger, E., Verzar, F.:	Helv.physiol.pharmacol.Acta 15,293 (1957)
41.	Fox, C.L. and Baer, H.:	Amer. J. Physiol. 151, 155 (1947)
42a.	Friedberg, V., Stark, G., Vorherr, H. u. Schäfer, M.:	Schweiz, med. Wschr. 91,441 (1960)

42b.	Friedberg, V., Rübenach, I.:	Klin. Wschr. 35, 974 (1957)
42c.	Friedberg, V., Hellmich, E.:	Zschr. f. Geb. u. Frauenheilk. 20, 810 (1960)
42d.	Friedberg, V., Vorherr, H.:	Klin. Wschr. 38, 447 (1960)
43.	Gamble, J.L.:	Chemical Anatomy, Physiol. & Path. of Extracell. Fluid. A Lecture Syll. Harvard Univ. Press, Cambridge. 1954
44.	Gauer, O.H. u. Henry, J.P.:	Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
45.	Grollmann, A.:	Am. J. Physiol. 179, 36 (1954)
46.	Habif, D.V. and Papper, E.M.:	Surgery, 30, 241 (1951)
47.	Habif, D.V. and Papper, E.M.:	Surgery 26, 3 (1949)
48.	Hardy, J.D., and Ravdin, I.S.:	Some phys. aspects of surg. trauma. Ann. Surg. 136, 345 (1952)
49.	Harris, E.J.:	Sympos. No. 8 Soc. Exp. Biol. S. 228, Cambridge, Univ. Press.
50.	Hastings, A.B. & Eichelberger, L.:	zit. n. Cretius (25)
51.	Harrison, H.E.:	zit. n. Cort & Fencl (23)
52.	Harrop,:	zit. n. Naegeli (77)
53.	Henry, J.P. and Pearce, J.W.:	J. Physiol.(Lond.) 131, 572 (1956)
54.	Herken, H.:	Langenbecks Archiv u. Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 292, (1959)
55.	Hills u. Mitarb.	zit. n. Wynn (123)
56.	Hodgkin, A.L.:	Biol.Rev. 26, 339 (1951)
57.	Hoff, F.:	in: Klin.Physiol. u. Pathol., Stuttgar 1953
58.	Kessler, E. et al:	J. Lab. Clin.Medicine 57, 32 (1961)
59.	Klupp, H. und Kraup, O.:	Arch. internat. de Pharmacodyn. 98, 340 (1954)
60.	Kovach, I.:	J.Intern.Coll.Surgeons 23, 348 (1955)
61a.	Kühns, K.:	Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289, 278 (1955)
61b.	Kühns, K., Ficken, A. Hoffmeister, H.E.:	Zschr.f.d.ges.exper.Medizin 125, 519 (1955)
61c.	Kühns, K., u. Weber, H.:	Ergebn.d.Inn.Med. 10, 185 (1958)
61d.	Kühns, K. und Ehlers, K.Th.:	Arch.exper.Path.u.Pharmakol 224,253 (1955)
62.	Laragh,J.H. Stoerk, H.C.:	J.Clin.Invest., 34, 913 (1955)

63. Latta, T.: Lancet, 2, 274 (1831-32)

64a. Leaf, A. Renshow, A.: Nature 178, 156, (1956)

64b. Leaf, A.: zit. n. Schwalm & Kühns (95a)

65. Lehnartz, E.: Einführung i.d.chem.Physiol., Springer (1952)

66a. LeQuesne, L.P.: Fluid Balance i.Surg.Practice, Chicago Year Books Publ. (1957)

66b. LeQuesne, L.P.: Lewis, A.A.G.: Lancet 1, 153 (1953)

67. Llaurado, J.G. und Mitarb. Clin.chim.Acta 1, 236 (1956)

68. Love, W.D. u. Burch, G.E.: J.Lab.Clin.Medicine 41, 258 (1953)

69. Lyon, R.P. et al.: Surg.Gynec.&Obst. 89, 9 (1949)

70. MacCance, R.A., Widdowson, E.M.: Proc.Roy.Soc.London, Serie B.: Biol.Sciences 120, 228 (1936)

71a. Mach, R.S.: J. Suisse Med. 84, 113 (1954)

71b. Mach, R.S.: in Hadorn, W.: Vom Symptom zur Diagnose S. 119, Basel 1960

72. Mackler, B. Guest, G.M.: Amer.J.Physiol. 175, 269 (1953)

73. Manery, J.F., Hastings, B.: J.Biol.Chem. 127, 657 (1939)

74. Menkin, V.: Amer.J.Physiol. 129, 691 (1940)

75. Mertz, D.P. u. Mitarb. Dtsch.Arch.klin.Med. 204, 354 (1957)

76. Moll, H.C. und Daughterty, G.W.: In: Thannhausers Lehrb. d. Stoffw. u.d. Stoffw.-krankheiten, Stuttgart 1957

77a. Moore, F.D. et al.: Ann.Surg. 141, 145 (1955)

77b. Moore, F.D. and Ball, M.R.: The Metabol.Response to Surgery. Springfield, III, 1952

77c. Moore, F.D.: Surg. Gynec.&Obst. 95, 1551 (1952)

77d. Moore, F.D.: Metabolic Care of the Surgical Patient Philadelphia 1959

78. Mudge, G.H.: J.clin.Invest. 28, 482 (1949)

79. Naegeli, H.R.: Die Stellung d. Kaliums i. Wasser- u. Elektrolythaushalt, Basel 1953

80. Opie, E.L.: J.exp.Med. 103, 351 (1956)

81. Peters, J.P.: Body Water.C.C.Thomas, Springfield, I, 11., 1935

82. Pitts, R.F.: Amer.J.Med. 24, 745 (1958)

83. Plattner, H.C.: Les Troubles du Metabolisme du Potassium. Genf 1951

84. Prentice, T.C. et al.: J.clin.Invest. 31, 412 (1952)

85.	Pringle, H.:	zit.n. LeQuesne (66a)
86.	Rafflaub, J.:	Helvet.physiol.et pharmacol.Acta 11, 142 u. 157 (1953)
87.	Randall, R.E. Papper, S.:	J.Clin.Invest. 37, 1628 (1958)
88.	Rauchkolb, E.W., Farrell, G.L.:	59, 526 (1956) Endocrinology
89a.	Riecker, G. u. Mitarb.	Klin.Wschr. 35, 1158 (1957)
89b.	Riecker, G. u. Mitarb.	Klin.Wschr. 36, 556 (1958)
89c.	Riecker, G. u. Mitarb.	Klin.Wschr. 37, 18 (1959)
90a.	Robinson, J.R., McCance, R.A.:	Water Metabolism.Ann.Rev. Physiol., 14, 115 (1952)
90b.	Robinson, J.R.:	Biol.Rev.Cambridge Philos.Soc. 28, 158-94 (1953)
91.	Rodeck, H.:	Z.ges.exp.Med. 117, 414 (1961)
92.	Schade, H.:	Die physikalische Chemie in der Inneren Medizin, Dresden 1923
93.	Schmidt, C.:	Charakteristik der epidemischen Choler gegenüber verwandten Transsudations-Anomalien, Leipzig 1850
94a.	Schütte, E.:	In: Flaschenträger-Lehnartz, Physiol. Chemie, Bd. 2, Berlin 1954
94b.	Schütte, E.:	Vortr.a.d.2.Dtsch.Elektrolyt-Symposium 1958 Kassel,In:Med.pharm.Mitt.Melsunge
95a.	Schwab, M. u. Kühns, K.:	Die Störungen des Wasser- u. Elektroly stoffwechsels,Berlin: Springer 1959
95b.	Schwab, M.:	zit.n. W. Siegenthaler (101)
96.	Schwartzkopff, W.:	Dtsch.Med. J. 9, 485, (1958)
97.	Seldin, D.W., Welt, L.G. & Cort, J.:	J.Clin.Invest. 30, 673 (1951)
98.	Selkurt, E.:	Circulation (NY), 4, 541 (1951)
99a.	Selye, H.:	J.Clin.Endocrinol. 6, 1946
99b.	Selye, H.:	"Stress", Montreal 1950
100.	Shaw, F. and Simon, S.E.:	Nature 176, 1031 (1955)
101.	Siegenthaler, W.:	Klin.Physiol.u.Pathol.d.Wasser-u. Salzhaushaltes, Springer, Berlin 1961
102.	Smith, H.W.:	The Kidney, N.Y.: Osford Univ.Press. 1951, Zit.n. W.Siegenthaler
103.	Solomon,A.K.:	J.Gen.Physiol. 36, 57 (1952)
104.	Stark, G.,Friedberg, V.u. Allmacher,E.:	Klin.Wschr. 38, 321 (1960)
105.	Starling, E.H.:	zit.n. Bland (11)

106. Strauss, M.B.: Body Water in Man. Little, Brown Co, Boston 1957

107. Streeten, D.H. und Solomon, A.K.: J.Gen.Physiol. 37, 643 (1954)

108a. Sulser, F. und Wilbrandt, W.: Helv.Physiol.Acta 15, C 37-C 39 (1957)

108b. Sulser, F. u. Kunz, H.A.: Experientia 14, 278 (1958)

109. Therner, C.,Eggleton, L. and Krebs, H.A.: Biochem. J. 47, 139 (1950)

110. Tobian, L. and Binion, J.: J.clin.Invest. 33, 1407, (1954)

111. Tobler, L.: Arch.Exper.Path. 62, 431 (1910)

112. Trout: zit.n. LeQuesne (67b)

113a. Ussing, H.H.: Physiol.Rev. 29, 127 (1949)

113b. Ussing, H.H.: Advanc.Enzymol., 12, 21 (1952) zit.n. Wilkinson u. Cort.

113c. Ussing, H.H.: Ion transport across membrances,p. 3. New York 1954

113d. Ussing, H.H.: Erg.Physiol.biol.Chem.exp.Pharm., Springe: 1959

114. Verney, E.B.: Triangel, Sandoz, 3, 307 (1958)

115. Visscher, M.B. et al.: Amer.J.Physiol. 141, 488 (1944)

116. Welt, L.G.: Clinical Disorders of Hydration and Acid Base Equilibrium. Boston, USA (zit.n. Cort u. Fencl.)

117a. Wilbrandt, W.: Pfl.Arch. 241, 302 (1939)

117b. Wilbrandt, W.: Dtsch.Med.Wschr. 82, 1153-1158 (1957)

117c. Wilbrandt, W.: J.Pharmacol. 11, 65 (1959)

118. Wilkinson, A.W.: Body Fluids in Surgery, Edinburgh and London, 1955

119. Winfield, J.M., Fox, C.L. and Mersheimer, W.L.: Ann.Surg. 134, 626 (1951)

120. Winkler, A.W. and Hoff, H.E.: Amer.J.Physiol. 124, 478 (1938)

121. Wolff, H.P. und Koczorek, K.R.: Dtsch.Med.Wschr. 6, 201; 7, 250

122. Woodbury, D.M.: Fed.Proc. 10, 149 (1951)

123. Wynn, V.: Lancet 12, 1212-1218 (1957)

124. Yannet, H. and Darrow: J.biol.Chem.134, 721 (1940)

125a. Zimmermann, B., Casey, J.H. and Bloch, H.S.: Surgery 39, 161 (1956)

125b. Zimmermann, B., Delancy, H. and Mowlem, A.: zit.n. Zimmermann et al. (125a)

126. Zwemer, R.L. and Truzkowski, R.: Proc.Soc.exp.Biol. (New York), 35, 424 (1936)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. V. Friedberg für die Überlassung des Themas und seine Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit danken.
Ferner danke ich dem jetzigen Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Herrn Prof. Dr. K. Thomsen für die freundliche Übernahme des Correferates.

L e b e n s l a u f

Am 28. August 1930 wurde ich, Hans-Adolf Kreis, in Birkenfeld/Nahe als Sohn des Kreisobersekretärs Emil Kreis und seiner Ehefrau Frieda, geb. Lengler geboren.

Meine Schulzeit beschloß ich 1950 mit der Reifeprüfung am Realgymnasium in Birkenfeld/Nahe.

Zum Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Nach einem Semester Philosophie begann ich das Medizinstudium im Sommersemester 1951. Nach 5 vorklinischen und 6 klinischen Semestern legte ich am 22. Juli 1957 in Bonn das medizinische Staatsexamen ab.

Nach Ableistung der Pflichtassistentenzeit begann ich meine Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe im November 1959 an der Frauenklinik in Mainz. Seit Oktober 1960 bin ich Assistent an der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses Saarbrücken.